

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2018

THESE 2018 TOU3 2058

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Romain LOPEZ

**DEFICIT EN TESTOSTERONE CHEZ LES HOMMES SURVIVANTS
D'UNE LEUCEMIE AIGUE DE L'ENFANCE APRES UN
TRAITEMENT PAR GREFFE DE CELLULES SOUCHES
HEMATOPOIETIQUES ET/OU IRRADIATION TESTICULAIRE :
A PROPOS DE L'ETUDE LEA**

17 Septembre 2018

Directeur de thèse : Mme le Dr Geneviève WILLSON-PLAT

JURY

Président : Mme le Dr Fabienne THOMAS
1er assesseur : M le Pr Gérard MICHEL
2ème assesseur : Mme le Dr Caroline VIARD
3ème assesseur : Mme le Dr Geneviève WILLSON-PLAT

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 08 janvier 2018

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	Mme BON C.	Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	M. BOUAJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme SERONIE-VIVIEN S.	Biochimie	Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N.	Biochimie
		Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. Olichon A.	Biochimie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALO A.	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme COOL C.	Physiologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
M. PERES M.	Immunologie
Mme SALABERT A.S	Biophysique

REMERCIEMENTS

A mon jury,

Madame le Docteur Fabienne THOMAS,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse et d'avoir accepté de juger ce travail. Je garde un très bon souvenir de vos enseignements à la faculté des sciences pharmaceutiques de Toulouse ainsi que du travail que nous avons réalisé ensemble sur le Tamoxifène. Veuillez trouver ici l'expression de toute ma reconnaissance.

Monsieur le Professeur Gérard MICHEL,

Vous avez accepté de me donner accès aux données de l'étude LEA que vous coordonnez depuis Marseille et je vous en suis extrêmement reconnaissant. Grâce à ce travail j'ai pu pour la première fois participer à la rédaction d'une publication scientifique qui, je l'espère, participera à l'amélioration de la prise en charge des survivants d'une leucémie de l'enfance. Soyez assuré de ma profonde gratitude et de mon sincère respect.

Madame le Docteur Caroline VIARD,

Tu es celle grâce à qui j'ai découvert le monde de la pharmacie pédiatrique. Ça a toujours été un réel plaisir de travailler avec toi. Je te remercie pour la pédagogie dont tu as toujours fait preuve et pour la confiance que tu m'as accordé durant mon externat. Merci d'avoir bien voulu juger ce travail qui vient clôturer de longues années d'étude. Sois assurée de toute ma reconnaissance et de ma sincère affection.

Madame le Docteur Geneviève WILLSON-PLAT,

Tu as accepté de te lancer avec moi dans ce projet et je t'en remercie. A mon arrivée dans le service d'Hémo-oncologie pédiatrique, tu étais celle qui m'impressionnait le plus. Et puis on a appris à se connaître. Aujourd'hui je suis ravi que ce soit toi ma directrice de thèse. Merci d'avoir partagé avec moi ta connaissance des leucémies et surtout merci d'avoir fait preuve de patience quand je « cherchais du poil sur les œufs » tout au long de ce travail. Ce fut long et fastidieux mais c'est grâce à toi que je suis fier du résultat. Je t'assure de mon estime profonde et de toute ma gratitude.

A toute l'équipe du projet LEA,

Merci Zeinab d'avoir réalisé les analyses statistiques de ce travail, d'avoir pris du temps pour m'expliquer le fonctionnement des bases de données et d'avoir refait les analyses à chaque fois que j'apportais des modifications à la base. Merci Françoise pour ton aide dans la récupération des données et pour ton implication dans la réalisation de ce travail. Merci enfin à tous les médecins et tous les ARC qui participent au projet LEA et sans qui ce travail n'aurait pas été possible. Soyez tous assurés de ma profonde reconnaissance.

A ma famille si précieuse,

A mes parents,

Maman et Papa, merci d'avoir toujours été là, de m'avoir toujours aidé et soutenu. Vous m'avez toujours laissé faire mes propres choix, que ce soit des études de Pharmacie ou un CAP Pâtissier, et je vous en suis extrêmement reconnaissant. Merci pour tout.

A ma sœur,

Marina, je te remercie d'avoir toujours été la grande sœur parfaite. Les fois où je t'ai dit le contraire c'était probablement juste de la jalousie... Tu as toujours été présente quand j'ai eu besoin de toi et j'espère que ça continuera encore longtemps. Merci d'avoir relu ma thèse avec ton œil intransigeant de maitresse d'école.

A mon neveu,

Jules, tu es encore trop petit pour que cette thèse se glisse parmi tes livres préférés mais je tenais à te dire combien tu as été important tout au long de ce travail. L'industrie pharmaceutique ne pourra jamais créer un anxiolytique aussi puissant que toi ! Ta bonne humeur et ta joie de vivre m'ont permis d'avancer sereinement. Et nos ateliers pâtisserie ont été de délicieuses créations !

Aux autres membres de ma famille,

Merci à toutes et à tous de m'avoir toujours soutenu, de m'avoir remotivé quand ça allait moins bien et simplement d'être ce que vous êtes. Parce que vous êtes tous géniaux.

A toutes les personnes rencontrées à l'hôpital,

A l'équipe de l'Unité de Recherche Clinique Pédiatrique,

Merci à toutes de m'avoir initié à la recherche clinique pédiatrique. Un merci particulier à Caroline. Je n'oublierais pas ce jour où tu m'as appelé pour me dire qu'après t'être vaillamment battue tu avais réussi à obtenir l'accord pour me prendre en stage. Sans ça, cette thèse n'aurait probablement jamais vu le jour. Merci à toutes les autres pour votre patience, votre bonne humeur et votre déformation professionnelle qui vous a toujours poussé à tester mes expérimentations culinaires ! Soyez toutes assurées de ma sincère amitié.

A tous les services dans lesquels je suis passé : la Pharmacie Coordinatrice des Essais Cliniques, l'Unité de Mise en Forme Aseptique, le préparatoire, EnfantDo et le Centre d'Investigation Clinique. Vous avez toutes et tous contribué à faire de moi ce que je suis aujourd'hui, aussi bien sur le plan professionnel que sur le plan humain. Alors merci.

Aux belles rencontres de stage,

Maxime le médecin futur champion olympique d'escrime et Jérôme le pharmacien futur vainqueur de Roland Garros. Je vous souhaite à tous les 2 une belle réussite, peu importe dans quel domaine pourvu que vous soyez heureux.

A mes amis,

A celles et ceux avec qui j'ai affronté ces longues années d'études. « Seul on va plus vite, ensemble on va plus loin ». Merci d'avoir été là et d'avoir presque rendues agréables toutes les heures passées à la fac.

A celles et ceux qui étaient là avant et qui sont toujours là après. Merci de m'avoir permis de discuter d'autres choses que de pharmacie et merci d'avoir été compréhensifs quand mes études me rendaient peu disponible.

A mes e-amis du groupe « Pâtisserie & Chocolat ». La pâtisserie a été mon exutoire pendant toutes mes études. Partager cette passion avec vous m'a fait le plus grand bien, notamment pendant la rédaction de cette thèse. Si la pâtisserie et la recherche clinique ont quelques points communs – expérimentation, rigueur, précision – il est généralement plus agréable de débattre du type de chocolat à utiliser dans un macaron que du type de test statistique à appliquer à une variable catégorielle !

Merci à tous les autres, celles et ceux que j'aurais oublié mais qui ont été là pour moi et qui m'ont soutenu au cours de ce travail.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES.....	10
LISTE DES TABLEAUX	11
ABREVIATIONS	12
INTRODUCTION.....	14
I - CONTEXTE SCIENTIFIQUE : LEUCEMIES AIGUES DE L'ENFANT	16
1 – Définition et physiopathologie	16
2 – Epidémiologie	18
3 – Diagnostic	20
3.1 – Diagnostic clinique.....	20
3.2 – Diagnostic biologique	20
3.2.1 – Cytologie	20
3.2.2 – Immunologie	21
3.2.3 – Cytogénétique et biologie moléculaire	23
3.3 – Examens complémentaires.....	23
4 – Classification.....	24
4.1 – Classification FAB.....	24
4.2 – Classification OMS	25
5 – Traitements	26
5.1 – Principes généraux du traitement des leucémies aiguës	26
5.2 – Traitement des LAL selon le protocole EORTC 58081.....	27
5.3 – Traitement des LAM selon le protocole ELAM-02	29
5.4 – Greffe de cellules souches hématopoïétiques	31
5.5 – Radiothérapie	33
6 – Complications à court et moyen/long terme	34
6.1 – Complications à court terme ou effets indésirables immédiats	34
6.2 – Complications à moyen ou long terme	35
7 – Séquelles sur la fonction gonadique masculine.....	38
7.1 – Physiologie de l'axe hypothalamus-hypophyse-testicule	38
7.2 – Fonction testiculaire et traitements des leucémies aiguës	39
7.2.1 – Altérations de la fonction testiculaire après un traitement anti-leucémique	39
7.2.2 – Facteurs de risque d'altération de la fonction testiculaire	40
7.3 – Relation entre hypogonadisme et autres séquelles à long terme	42

II – PATIENTS ET METHODES.....	44
1 – La cohorte LEA	44
1.1 – Présentation de l'étude LEA	44
1.2 – Population étudiée	44
1.3 – Organisation du suivi	46
1.4 – Recueil des données	47
2 – Etude du déficit en testostérone	50
2.1 – Critères d'inclusion	50
2.2 – Recueil et traitement des données.....	51
2.3 – Définition du déficit en testostérone.....	52
2.4 – Qualité de vie.....	53
2.5 – Statistiques	54
III – RESULTATS	55
1 – Comparaison des patients éligibles inclus et des patients éligibles non inclus.....	55
2 – Description de la cohorte étudiée	56
3 – Prévalence du déficit en testostérone	58
4 – Taux de testostérone et de LH, supplémentation en testostérone	60
5 – Facteurs de risque de déficit en testostérone	61
6 – Déficit en testostérone et syndrome métabolique.....	64
7 – Déficit en testostérone et qualité de vie.....	66
8 – Déficit en testostérone, GvH et densité minérale osseuse	68
IV - DISCUSSION	69
1 – Population étudiée, la force de notre étude	69
2 – Prévalence du déficit en testostérone	70
3 – Facteurs de risque de déficit en testostérone	70
4 – Déficit en testostérone et syndrome métabolique.....	72
5 – Déficit en testostérone et qualité de vie.....	73
6 – Limites de l'étude.....	74
7 – Perspectives.....	75
CONCLUSION.....	76
BIBLIOGRAPHIE	77

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma de la différenciation hématopoïétique normale.....	16
Figure 2 : Différenciation lymphoïde normale et origine des hémopathies lymphoïdes	17
Figure 3 : Différenciation myéloïde normale et origine des hémopathies myéloïdes	17
Figure 4 : Incidence des leucémies aiguës selon l'âge en France	18
Figure 5 : Schéma de traitement des LAL selon EORTC 58081	28
Figure 6 : Schéma de traitement des LAM selon ELAM-02	30
Figure 7 : Schéma du complexe hypothalamus-hypophyse-testicule	38
Figure 8 : Données recueillies à l'aide des auto-questionnaires	48
Figure 9 : Diagramme d'inclusion dans l'étude	50
Figure 10 : Prévalence du déficit en testostérone en fonction des traitements reçus	59
Figure 11 : Analyse multivariée des facteurs de risque de déficit en testostérone pour les patients recevant une GCSH sans ICT et sans irradiation testiculaire	62
Figure 12 : Analyse multivariée des facteurs de risque de déficit en testostérone pour les patients recevant une GCSH avec ICT mais sans surimpression ni irradiation testiculaires ...	63
Figure 13 : Analyse multivariée de l'influence du déficit en testostérone sur l'apparition du syndrome métabolique	65
Figure 14 : Comparaison des scores de qualité de vie du SF-36 des patients de l'étude à ceux des hommes de la population générale française	67

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Taux de survie à 5 ans après LA entre 1956 et 2008	19
Tableau 2 : Classification des LAL-B selon la classification EGIL	22
Tableau 3 : Classification des LAL-T selon la classification EGIL	22
Tableau 4 : Classification des LAM selon la classification EGIL.....	22
Tableau 5 : Classification des LA selon le groupe FAB.....	24
Tableau 6 : Classification des LA selon l'OMS	25
Tableau 7 : Indications de greffe en RC1en fonction du groupe de risque et du type de donneur	31
Tableau 8 : Principales séquelles à moyen ou long terme après traitement d'une LA de l'enfance.....	35
Tableau 9 : Principaux facteurs de risque d'altération de la fonction testiculaire.....	41
Tableau 10 : Examens réalisés en fonction de l'âge du patient et des traitements reçus	48
Tableau 11 : Caractéristiques des patients inclus et des patients éligibles non inclus	55
Tableau 12 : Caractéristiques des radiothérapies reçues.....	57
Tableau 13 : Prévalence du déficit en testostérone en fonction des groupes de traitement.	58
Tableau 14 : Dosages des taux de Testostérone et de LH	60
Tableau 15 : Analyse univariée des facteurs de risque de déficit en testostérone pour les patients recevant une GCSH sans ICT et sans irradiation testiculaire	61
Tableau 16 : Analyse univariée des facteurs de risque de déficit en testostérone pour les patients recevant une GCSH avec ICT mais sans surimpression ni irradiation testiculaires ...	63
Tableau 17 : Analyse univariée de l'influence du déficit en testostérone sur l'apparition du syndrome métabolique	64
Tableau 17A : En classant les patients en 2 groupes	64
Tableau 17B : En classant les patients en 3 groupes	65
Tableau 18 : Qualité de vie en fonction du déficit en testostérone – Régression linéaire multivariée avec l'âge à l'évaluation comme covariable	66
Tableau 19 : Déficit en testostérone et GvH	68
Tableau 20 : Déficit en testostérone et DMO.....	68

ABREVIATIONS

6-MP : 6-Mercaptopurine

6-TG : 6-Thioguanine

ARC : Attaché de Recherche Clinique

AR1 : Risque standard (« Average Risk 1 »)

AR2 : Risque accru (« Average Risk 2 »)

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

BU : Busulfan

CD : Cluster de Différenciation

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIVD : Coagulation Intravasculaire Disséminée

CLCG : Children Leukemia Cooperative Group

CY: Cyclophosphamide

DMO : Densité Minérale Osseuse

DXM : Dexaméthasone

ECG : Electrocardiogramme

EFR : Exploration Fonctionnelle Respiratoire

EGIL : European Group for the Immunological characterization of Leukemias

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

FAB : French-American-British

FISH : Hybridation in situ en fluorescence (« Fluorescence In Situ Hybridization »)

FRALLE : French Acute Lymphoblastic Leukemia

FSH : Hormone Folliculo-Stimulante

GCSF : Facteur de croissance de la lignée granulocytaire (« Granulocyte-Colony Stimulating Factor »)

GCSH : Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques

GnRH : Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (« Gonadotrophin Releasing Hormone »)

GvH : Réaction du greffon contre l'hôte (« Graft versus Host »)

HD : Haute Dose

HLA : Antigènes des leucocytes humains (« Human Leukocyte Antigens »)

IC : Intervalle de Confiance

ICT : Irradiation Corporelle Totale

IMC : Indice de Masse Corporelle

IT : Intrathécal

ITK : Inhibiteur de Tyrosine Kinase

LA : Leucémie Aiguë

LAL : Leucémie Aiguë Lymphoblastique

LAM : Leucémie Aiguë Myéloblastique

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

LDH : Lactate Déshydrogénase

LEA : Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent

LH : Hormone Lutéinisante

MO : Moelle Osseuse

MRD : Maladie Résiduelle (« Minimal Residual Disease »)

MTX : Méthotrexate

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odd Ratio

PCR : Réaction en chaîne par polymérase (« Polymerase Chain Reaction »)

RC : Rémission Complète

RFGM : Registre France Greffe de Moelle

SNC : Système Nerveux Central

TA : Tension Artérielle

THS : Traitement Hormonal Substitutif

VHR : Très haut risque (« Very High Risk »)

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VLR : Très faible risque (« Very Low Risk »)

VP16 : Etoposide

INTRODUCTION

Les leucémies aiguës sont parmi les cancers les plus fréquents de l'enfant. Grâce à l'intensification des traitements et à l'adaptation des stratégies aux facteurs de risque, la prise en charge et le pronostic de ces affections se sont considérablement améliorés au cours des dernières décennies, faisant passer le taux de survie global à 5 ans de moins de 10% au début des années 1970 à près de 90% aujourd'hui [1-4]. Ceci a conduit à l'émergence d'une population de plus en plus nombreuse : celle d'adultes survivants d'une leucémie aiguë de l'enfance. Les thérapies, qui améliorent le pronostic des leucémies aiguës de l'enfance, sont responsables d'effets indésirables immédiats – vomissements, alopecie, infections – mais également d'effets secondaires à moyen ou long terme. Les survivants à long terme sont donc à risque de développer un large spectre d'évènements indésirables parmi lesquels des troubles de la croissance et du développement, une obésité, une diminution de la fertilité, des dysfonctions d'organes, des troubles cognitifs, des seconds cancers ou encore une mort prématurée [5].

La greffe de cellules souches hématopoïétiques et l'irradiation testiculaire peuvent être responsables d'altérations de la fonction gonadique masculine. Les conséquences sur la fonction exocrine, c'est-à-dire la production de spermatozoïdes, sont actuellement déjà bien décrites dans la littérature [6-8]. Mais le testicule a une autre fonction, la fonction endocrine, responsable de la production de testostérone. Cette fonction peut également être altérée par les traitements anti-leucémiques mais les conséquences sont moins bien décrites chez les survivants de leucémies aiguës de l'enfance.

La production de testostérone est nécessaire à la spermatogenèse et au développement des caractères sexuels secondaires mais également au développement musculaire, à la croissance ou encore à la minéralisation osseuse.

Les patients présentant un déficit de testostérone sont à risque de développer une ostéoporose, des troubles du métabolisme ou des maladies cardiovasculaires. Le déficit en testostérone après un traitement anti-leucémique dans l'enfance n'a jusqu'à présent pas été étudié dans une large cohorte.

La radiothérapie et les chimiothérapies à hautes doses étant les principaux facteurs de risque d'une altération de la fonction testiculaire, les patients traités par greffe de cellules souches hématopoïétiques et/ou irradiation testiculaire sont donc particulièrement à risque de développer un hypoandrogénisme.

La cohorte LEA (Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent) a pour principal objectif d'étudier les déterminants médicaux, socioéconomiques, comportementaux et environnementaux des événements indésirables à moyen et long terme chez les patients traités pour une leucémie aiguë de l'enfance. Cette étude a débuté en 2004 et compte aujourd'hui 4559 patients inclus dans 16 centres français (données de 2017). A travers de nombreuses publications, l'étude LEA a par exemple permis de montrer que les patients greffés sont 5 fois plus à risque de développer au moins une séquelle comparé aux patients recevant une thérapie conventionnelle [5].

L'objectif principal de cette étude est donc de déterminer la prévalence du déficit en testostérone dans une importante cohorte d'hommes survivants d'une leucémie aiguë de l'enfance après traitement par greffe de cellules souches hématopoïétiques et/ou irradiation testiculaire. Le second objectif est d'étudier les facteurs de risque et les conséquences (survenue d'autres séquelles à moyen ou long terme comme le syndrome métabolique, l'ostéoporose ou bien encore l'altération de la qualité de vie perçue) de cette insuffisance endocrinienne en fonction des traitements reçus.

I – CONTEXTE SCIENTIFIQUE : LEUCEMIES AIGUES DE L'ENFANT

1 – Définition et physiopathologie

La leucémie est un cancer hématologique qui se caractérise par la prolifération, dans la moelle osseuse, le sang et éventuellement d'autres organes, de cellules anormales issues de la transformation d'un précurseur des cellules sanguines sous l'influence de certains facteurs. Ce précurseur immature altéré ou cellule souche leucémique, bloqué à un stade donné de la différenciation hématopoïétique, va se multiplier de manière clonale et empêcher la production de leucocytes matures possédant toutes les fonctions d'un globule blanc (Figure 1). Ceci a pour conséquence un nombre trop élevé de cellules immatures et un nombre insuffisant de leucocytes fonctionnels. L'envahissement médullaire généré par cette hyperproduction de blastes va avoir des répercussions sur les autres lignées hématopoïétiques en empêchant leur prolifération (caractérisé par des anémies et des thrombopénies).

Il existe 2 grands types de leucémies aiguës :

- la leucémie aigue lymphoblastique (LAL), plus fréquente chez l'enfant, caractérisée par la prolifération des blastes anormaux de la lignée lymphoïde (Figure 2);
- la leucémie aigue myéloblastique (LAM), plus fréquente chez l'adulte, impliquant quant à elle différents types de blastes de la lignée myéloïde (Figure 3).

Figure 1 : Schéma de la différenciation hématopoïétique normale [9] (© 2001 Terese Winslow)

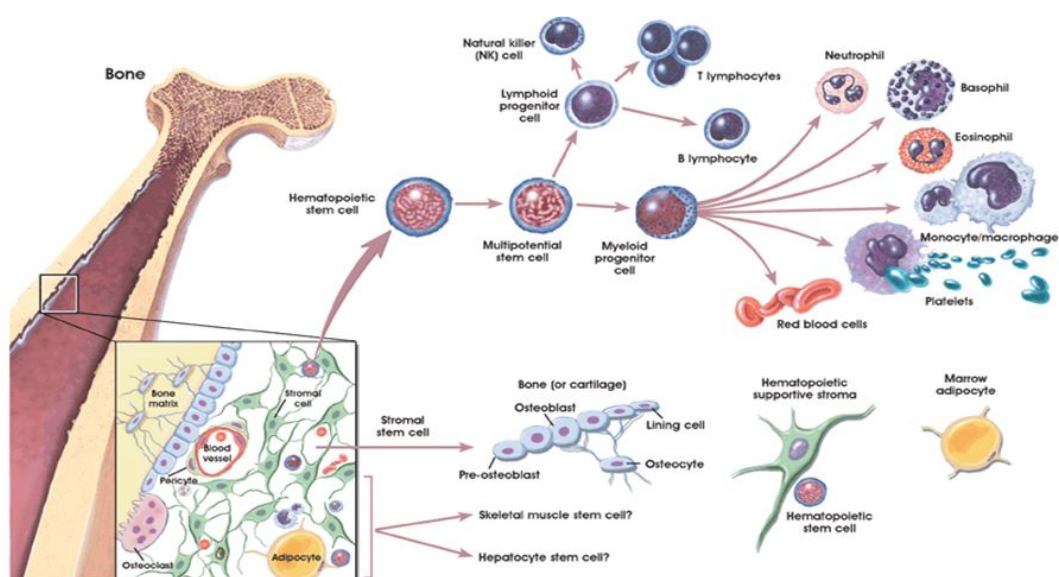


Figure 2 : Différenciation lymphoïde normale et origine des hémopathies lymphoïdes

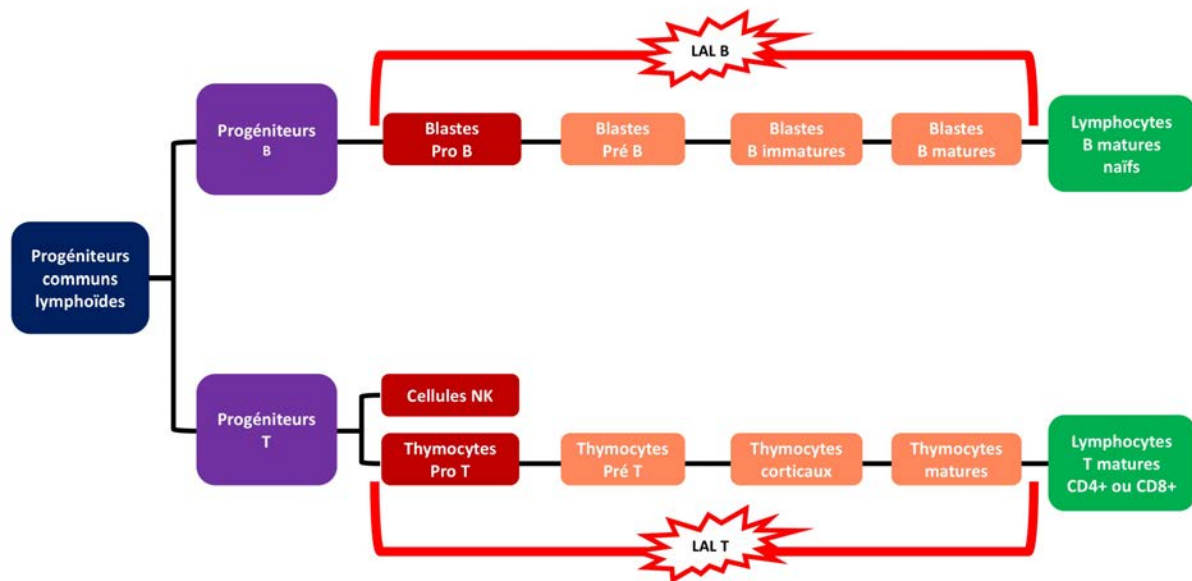
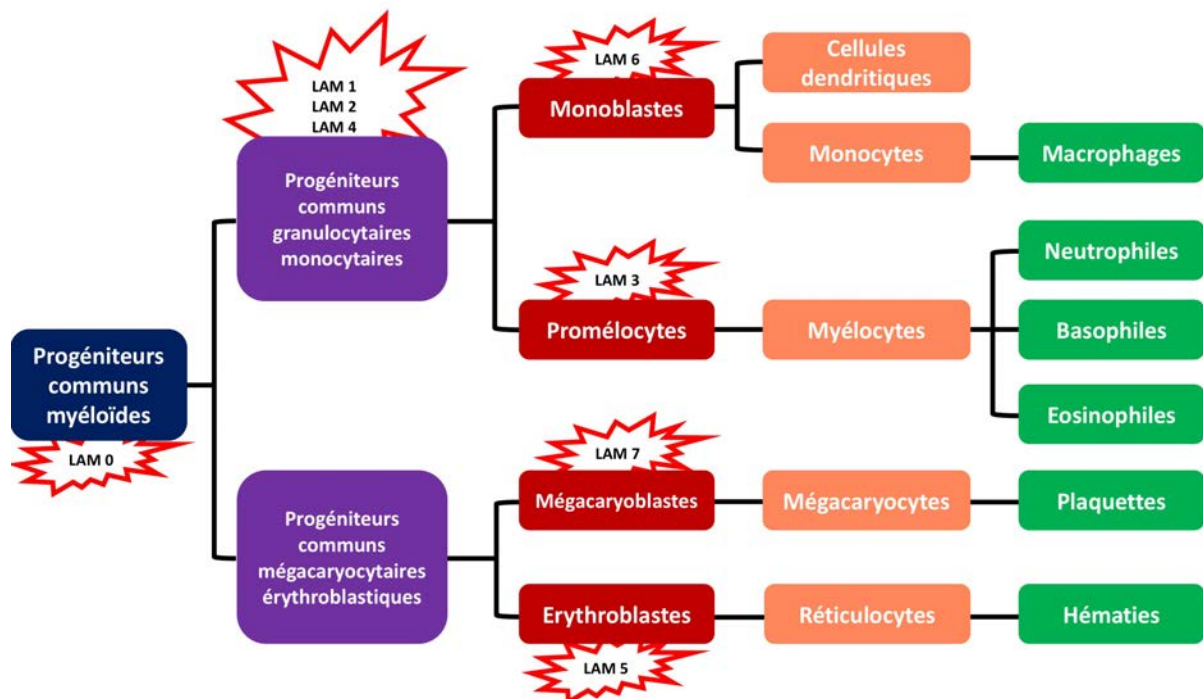


Figure 3 : Différenciation myéloïde normale et origine des hémopathies myéloïdes



2 – Epidémiologie

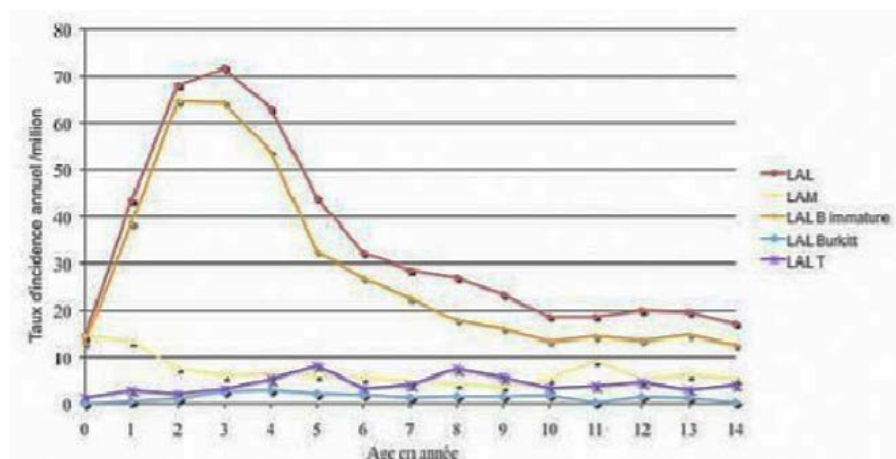
Les leucémies sont les cancers les plus fréquents de l'enfant, elles représentent 30% des cancers diagnostiqués chez les enfants de moins de 15 ans dans les pays industrialisés. Le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale est de 45,9 cas par million en France [10] ; ce qui représente environ 470 cas par an. Entre 1970 et 1999, on note une augmentation de l'incidence des leucémies de l'enfant de 0,7% par an dans les pays industrialisés [11] ; sans que l'on puisse véritablement savoir s'il s'agit d'une réelle augmentation ou simplement d'une amélioration du diagnostic et du recueil des cas incidents. Les garçons sont plus touchés par les leucémies que les filles, avec un sex-ratio de 1,3. Les LAL représentent 80% des LA et sont majoritairement développées aux dépens de la lignée B (plus de 80% des cas). Les LAM représentent donc près de 20% des cas de LA.

Les LAL présentent des disparités d'incidence en fonction de plusieurs paramètres :

- Le risque de développer une LAL est plus élevé dans les populations hispaniques (OR = 1,06) et natives d'Amérique (OR = 1,63) ; il est moins élevé dans les populations noires (OR = 0,58) [12];
- L'incidence annuelle est de 40 cas par million dans les pays industrialisés d'Europe de l'Ouest, 30-35 par million en Europe de l'Est et moins de 20 par million en Afrique subsaharienne [13].

L'incidence annuelle des LAM est plus homogène et autour de 5 à 9 cas par million [2,13]. On note également une variation de l'incidence en fonction de l'âge : le pic d'incidence des LAL est autour de 2-3 ans, les LAM sont quant à elles plus fréquentes avant 2 ans et après 15 ans (Figure 4).

Figure 4 : Incidence des leucémies aiguës selon l'âge en France (RNHE, 2000-2004)



Le principe de la polychimiothérapie initié en 1974 a permis une nette progression des chances de survie. Au début des années 1970, le taux de survie à 5 ans était inférieur à 10%, il est aujourd'hui autour de 90% en France (91,3% pour les LAL, 71,4% pour les LAM). Le pronostic est cependant plus défavorable pour les LA avant l'âge de 1 an [2-4]. Le tableau 1 montre l'évolution temporelle de la survie entre 1956 et 2008.

Tableau 1: Taux de survie à 5 ans après LA entre 1956 et 2008

	1956-1966	1967-1972	1973-1976	1977-1980	1978-1982	1983-1987	1988-1992	1990-1994	1995-1999	2000-2002	2003-2005	2006-2008
	<i>Données américaines [1]</i>				<i>Données européennes [2]</i>			<i>Données françaises [3,4]</i>				
LAL	2,2	6,6	45,8	47,9	59	72	78	76,7	84,1	87,9	90,4	91,3
LAM	0	0	16,7	0	20	36	47	42,1	57,8	58,3	63,4	71,4

La majorité des cas de LA de l'enfant sont de cause inconnue. Cependant, certains facteurs de risque sont décrits. Par exemple, certains facteurs génétiques peuvent être associés à une LA : syndrome de Down ou Trisomie 21 (2 à 3% des LA sont associées à une Trisomie 21), syndrome de Li-Fraumeni, ou encore anémie de Fanconi. L'exposition à des radiations ionisantes in-utero ou après la naissance est également un facteur de risque bien identifié [14-16]. L'exposition à des agents infectieux durant la petite enfance et la stimulation répétée du système immunitaire, voire l'existence d'un agent infectieux spécifique encore non identifié, sont d'autres étiologies suspectées (en particulier pour les LAL) [17]. Les facteurs de risque environnementaux sont moins bien identifiés mais certains toxiques (benzène, tabac, pesticides) [16] ainsi que l'exposition à des champs électromagnétiques de basse fréquence [18] pourraient être associés à une augmentation du risque de développer une LA. Enfin, un certain nombre d'études écologiques ont montré une corrélation entre les leucémies, notamment les LAL, et l'augmentation du statut socio-économique [19].

3 – Diagnostic

Le diagnostic d'une LA se fait en plusieurs étapes : il y a tout d'abord les signes d'appel cliniques, puis des investigations biologiques pour confirmer et affiner le diagnostic et enfin des examens complémentaires recherchant certaines atteintes pouvant être associées aux leucémies.

3.1 – Diagnostic clinique

Sur le plan clinique, on distingue 3 types de signes diagnostics :

- Des signes généraux : fièvre (souvent le signe d'appel) et altération de l'état général.
- Des signes d'insuffisance médullaire : syndrome hémorragique (CIVD, purpura, bulles hémorragiques, épistaxis, hémorragies digestives), syndrome anémique (pâleur, asthénie, dyspnée, tachycardie, angor fonctionnel) et syndrome infectieux (en rapport avec la neutropénie).
- Des signes tumoraux ou infiltratifs : hypertrophie des organes hématopoïétiques (adénopathies, splénomégalie, hépatomégalie), signes d'insuffisance rénale et d'insuffisance hépatique, céphalées et paralysies en cas d'infiltration médullaire, détresse respiratoire (par leucostase pulmonaire), signes neurologiques ou encore douleurs osseuses en cas de localisation osseuse. Une atteinte testiculaire est également fréquente chez l'enfant.

3.2 – Diagnostic biologique

La confirmation du diagnostic ainsi que la caractérisation du type de leucémie, nécessaire au traitement, se fait par des examens biologiques réalisés lors de la prise de sang et de la ponction de moelle osseuse (cytologie, immunologie et cytogénétique).

3.2.1 – Cytologie

Hémogramme : c'est l'examen d'orientation majeur d'un diagnostic de LA. Il est rarement normal et on retrouve le plus souvent une anémie, une neutropénie et une thrombopénie. La leucocytose, présence de blastes circulants, est variable.

Myélogramme : c'est l'examen qui confirme le diagnostic, la moelle osseuse (MO) doit contenir par définition au moins 20% de blastes dans le cas d'une LA.

L'étude cytochimique de la moelle va permettre de mettre en évidence :

- Des caractéristiques morphologiques permettant de différencier les LAL (absence de granulations cytoplasmiques, blastes de petite ou moyenne taille) et les LAM (présence de granulations cytoplasmiques basophiles et de corps d'Auer). La morphologie des cellules leucémiques est également utile pour classer les LAL et les LAM en sous-types, elle est à la base de la classification FAB [20].
- Des activités enzymatiques spécifiques nécessaires au typage de la LA : l'activité myéloperoxydase est négative pour les LAL et positive dans la plupart des LAM.

3.2.2 – Immunologie

L'immunophénotypage des blastes consiste à rechercher des marqueurs à la surface des blastes, les antigènes, pour définir leur appartenance à une lignée précise. Ces marqueurs, regroupés en « CD » (« Cluster of Differentiation ») vont permettre de différencier les LAL des LAM, mais également les sous-types de LAL (B ou T, stades de différenciation) et les sous-types de LAM. Au moins 2 antigènes de la lignée doivent être exprimés par les blastes pour signer une appartenance. Par exemple, la LAL-B commune (LAL-B-II) qui correspond à 60% des LAL-B est caractérisée par le CD19 (spécifique des LAL-B) et le CD10. Ces différents éléments sont regroupés dans la classification EGIL (« European Group for the Immunological characterization of Leukemias ») [21] (Tableaux 2, 3 et 4).

Tableau 2 : Classification des LAL-B selon la classification EGIL

	Marqueurs lignée B CD19, cCD79a, CD22	CD10	Chaîne μ intra- cytoplasmique	slg
B-I (pro-B)	+	-	-	-
B-II (commune)	+	+	-	-
B-III (pré-B)	+	+/-	+	-
B-IV (B mature)	+	+/-	+/-	+

Tableau 3 : Classification des LAL-T selon la classification EGIL

	cCD3, CD7	CD2, CD5, CD4 et/ou CD8	CD1a	sCD3
T-I (pro-T)	+	-	-	-
T-II (pré-T)	+	+	-	-
T-III (thymocytes corticaux)	+	+	+	+/-
T-IV (T mature)	+	+ (CD4 ou CD8)	-	+

Tableau 4 : Classification des LAM selon la classification EGIL

	Antigènes myéloïdes communs	Antigènes spécifiques de lignée
LAM 0	CD34, HLA-DR, CD13, CD33	
LAM 1	CD34, HLA-DR, MPO, CD13, CD33, CD65	CD117
LAM 2	CD34, HLA-DR, MPO, CD65	
LAM 3	MPO, CD13, CD33, CD65	CD117
LAM 4	CD34, HLA-DR, MPO, CD13, CD33, CD65	CD4, CD14, CD11b, CD11c, CD45
LAM 5	HLA-DR, MPO, CD33, CD65	CD4, CD14*, CD11b, CD11c, CD15, CD36, CD64, lysozyme
LAM 6	MPO, CD13, CD33 si composante myéloïde	CD36, CD235, CD71
LAM 7	CD34, HLA-DR, CD13, CD33	CD41, CD61, CD42b, CD4, CD36, CD45

Il existe également des LA dites biphénotypiques, c'est-à-dire dont les blastes coexpriment des antigènes associés à plus d'un lignage. Ainsi, on trouve des cas de LAL de l'enfant qui coexpriment des marqueurs myéloïdes (CD13, CD33) et des cas de LAM qui coexpriment des marqueurs lymphoïdes (CD2, CD19, CD20). Dans certaines LAL, les blastes coexpriment des marqueurs B et T (CD2/CD19 ou CD7/CD19).

3.2.3 – Cytogénétique et biologie moléculaire

Les techniques de biologie moléculaire, de type PCR (« *Polymerase Chain Reaction* » ou réaction en chaîne par polymérase) et FISH (« *Fluorescence In Situ Hybridization* » ou hybridation in situ en fluorescence), ont permis d'améliorer la compréhension des processus de leucémogénèse. Les anomalies cytogénétiques, comme les mutations, les délétions, les fusions ou encore les translocations sont à la base de la classification actuelle des leucémies. Elles permettent également de définir des facteurs pronostic et d'assurer un suivi spécifique et sensible de la maladie résiduelle (MRD pour « *Minimal Residual Disease* ») correspondant à la réponse au traitement. Certaines translocations, comme par exemple la t(9;22) ou le chromosome Philadelphie, peuvent même orienter le traitement vers des thérapies ciblées comme les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) [22,23].

3.3 – Examens complémentaires

Les examens complémentaires permettent de rechercher des localisations secondaires de la leucémie ainsi que des complications liées à la maladie. Ils permettent aussi de s'assurer du bon fonctionnement de certains organes avant le commencement du traitement. Voici les examens à réaliser :

- Ponction lombaire : elle permet de mettre en évidence une atteinte méningée de la LA caractérisée par plus de 5 éléments par mm³ avec présence de blastes dans le liquide céphalorachidien (LCR).
- Radiographie thoracique : recherche d'une atteinte médiastinale, d'une pneumopathie ou d'une leucostase pulmonaire.
- Echographie abdominale : recherche d'une infiltration rénale
- Bilan d'hémostase : recherche d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) typique de certains types de LA (LAM3).

- Bilan métabolique : recherche du syndrome de lyse tumorale (acide urique, LDH, ionogramme, calcium et phosphates).
- Bilan infectieux bactériologique et viral
- Bilan cardiaque avec échocardiographie : évaluation de la fonction cardiaque avant un traitement par Anthracyclines.

4 – Classifications

La première classification a été établie en 1976 par le groupe coopératif international FAB (French-American-British). Elle a ensuite été remplacée par la classification de l'OMS en 2000 (révisée en 2008 puis en 2016), mais elle est encore parfois utilisée.

4.1 – Classification FAB

Cette classification se base sur des aspects morphologiques (taille, noyau et cytoplasme des blastes) et des caractéristiques cytochimiques (activité des peroxydases et des estérases). On y trouve 3 sous-types de LAL et 8 sous-types de LAM (Tableau 5).

Tableau 5 : Classification des LA selon le groupe FAB [20]

LAL	LAM
L1 : LAL à petits lymphoblastes L2 : LAL à grands lymphoblastes L3 : LAL de type Burkitt	M0 : LAM avec différenciation minimale M1 : LAM sans maturation M2 : LAM avec maturation M3 : Leucémie promyélocytaire aiguë M4 : Leucémie aiguë myélomonocytaire M5 : Leucémie aiguë monocytaire ou monoblastique M6 : Leucémie érythroblastique aiguë ou érythroleucémie M7 : Leucémie aiguë mégacaryocytaire ou mégacaryoblastique

4.2 – Classification OMS

La classification OMS intègre des données génétiques et cliniques en plus des critères morphologiques et immunophénotypiques. Elle classe les LA selon l'appartenance des blastes à une lignée lymphoïde ou myéloïde ; les LAL sont ensuite séparées selon le précurseur en LAL-B et LAL-T.

Tableau 6 : Classification des LA selon l'OMS [24]

LAL	LAM
LA / lymphome lymphoblastique B avec anomalies cytogénétiques récurrentes - LAL-B avec t(9;22)(q34;q11.2) ; BCR-ABL1 - LAL-B avec t(v;11q23) ; MLL réarrangé - LAL-B avec t(12;21)(p13;q22) ; TEL-AML1 (ETV6-RUNX1) - LAL-B avec hyperdiploïdie - LAL-B avec hypodiploïdie - LAL-B avec t(5;14)(q31;q32) ; IL3-IGH - LAL-B avec t(1;19)(q23;p13.3) ; TCF3-PBX1 LA / lymphome lymphoblastique B sans autre spécification LA / lymphome lymphoblastique T	LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes - LAM avec t(8;21)(q22;q22) ; RUNX1-RUNX1T1 - LA promyélocytaire avec PML-RARA - LAM avec inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1q22) ; CBFB-MYH11 - LAM avec t(9;11)(p22;q23) ; MLLT3-KMT2A - LAM avec t(6;9)(p23;q34) ; DEK-NUP214 - LAM avec inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2) ; GATA2, MECOM - LAM avec t(1;22)(p13;q13) ; RBM15-MKL1 - LAM avec mutation NPM1 - LAM avec mutation biallélique CEBPA LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies - Faisant suite à un syndrome myélodysplasique ou un syndrome myéloprolifératif / dysplasique - Avec anomalie(s) cytogénétique(s) de syndrome myélodysplasique Néoplasies myéloïdes post-chimiothérapie LAM-t ou SMD-t LAM sans autre spécification

5 – Traitements

Le traitement des LA repose sur l'utilisation d'une polychimiothérapie organisée en phases successives. Dans certains cas, une intensification du traitement par greffe de cellules souches hématopoïétiques et/ou irradiation localisée ou totale est nécessaire. Ces traitements sont décrits dans des protocoles. La recherche clinique a permis d'améliorer la prise en charge des patients par une réévaluation régulière des schémas thérapeutiques. Nous allons donc décrire les principes généraux des différents traitements des LA ainsi que des exemples de protocoles en vigueur ces dernières années.

5.1 – Principes généraux du traitement des leucémies aiguës

Les molécules utilisées dans le traitement des LA sont, pour la plupart, connues depuis de nombreuses années. Ce qui a permis une nette augmentation du taux de survie, est l'amélioration des modalités du traitement (organisation en phases) et une meilleure gestion des toxicités. Les principales phases de traitement des LAL sont :

- Induction à 4 drogues : L'objectif de cette phase est d'obtenir une rémission complète en détruisant toutes les cellules leucémiques présentes dans le sang, la MO et le LCR.
- Consolidation : Dans cette phase, l'introduction de nouvelles molécules va permettre d'éviter la sélection de clones résistants aux chimiothérapies utilisées dans la phase d'induction.
- Prophylaxie neuroméningée : A contribué à l'amélioration de la prise en charge et à la diminution de certaines séquelles en remplaçant l'irradiation cérébrale par de la chimiothérapie haute dose [25-27].
- Intensification : Dans la pratique, cette phase correspond à une ré-induction suivie d'une re-consolidation.
- Entretien : Au cours de cette phase on administre une chimiothérapie de plus faible intensité mais sur une longue période, pour diminuer le taux de rechute. Le traitement est alors majoritairement pris par voie orale.

Pour les LAM, le traitement est plus court, plus intensif et utilise principalement l'Aracytine qui a la propriété de bien passer la BHE (la prophylaxie neuroméningée n'est alors pas nécessaire).

L'indication de greffe de cellules souches hématopoïétiques en 1^{ère} intention est plus fréquente pour une LAM que pour une LAL. Elle s'évalue en fonction du risque de récurrence et de la réponse au traitement dans les phases précoces (chimiorésistance).

5.2 – Traitement des LAL selon le protocole EORTC-58081

En France, 2 groupes réalisent des recherches sur les LAL de l'enfant : le FRALLE (French Acute Lymphoblastic Leukemia) et le CLCG (Children Leukemia Cooperative Group) de l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer). L'essai 58081 est le traitement de référence depuis 2011 pour les CHU faisant parti du CLCG ; et même s'il a récemment été remplacé par le protocole CAALL-F01 (French protocol for the treatment of ALL in children and adolescents) en 2016, c'est celui que nous allons détailler car c'était celui qui était actif au démarrage de notre recherche.

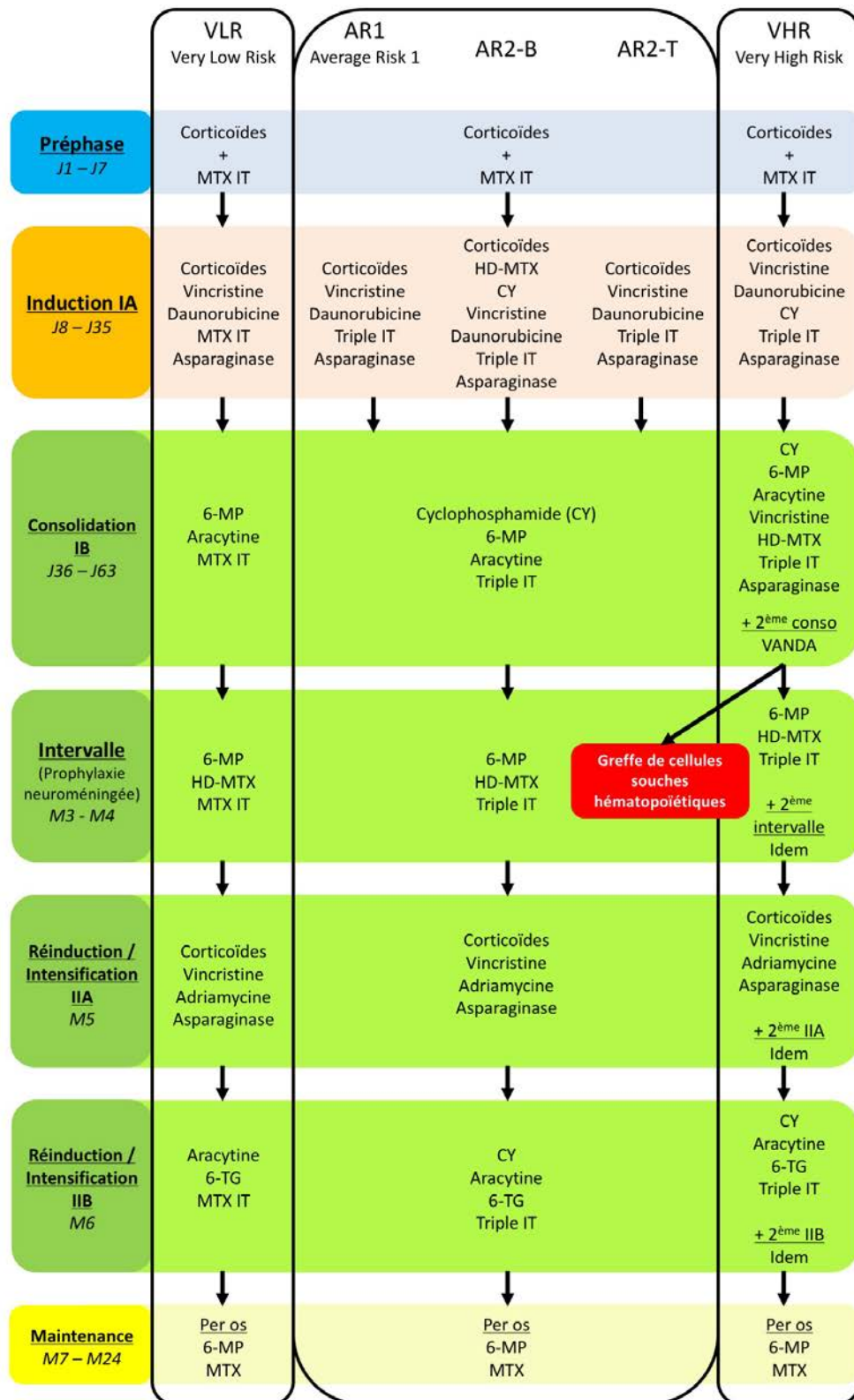
Dans un premier temps, des groupes de risque sont définis en fonction des caractéristiques initiales de la maladie et de la réponse au traitement dans ses phases précoces. Les critères utilisés pour déterminer ces groupes de risque sont : la lignée B ou T, le taux de leucocytes avant le début du traitement, la réponse à la préphase, la présence d'anomalies chromosomiques et cytogénétiques, les atteintes gonadiques ou méningées.

Ceci permet de distinguer 4 groupes de risque :

- VLR (Very Low Risk) : Très faible risque, représente 20% des cas. Concerne les LAL-B avec un taux de leucocytes inférieur à 10 G/L, une absence d'atteinte méningée et d'anomalie cytogénétique et qui ont bien répondu à la préphase.
- AR1 (Average Risk 1) : Risque standard, 50% des cas. Concerne les LAL-B avec un taux de leucocytes inférieur à 100 G/L, une absence d'atteinte méningée et d'anomalie cytogénétique péjorative et qui ont bien répondu à la préphase.
- AR2-B / AR2-T (Average Risk 2) : Risque accru, 20% des cas. Concerne les LAL-B ou T avec un taux de leucocytes supérieur à 100 G/L, il peut y avoir une atteinte méningée ou gonadique mais il n'y a pas d'anomalies cytogénétiques péjoratives et la réponse à la préphase est bonne.
- VHR (Very High Risk) : Très haut risque, 10% des cas. On retrouve une anomalie cytogénétique péjorative (fusion BCR-ABL ou réarrangements MLL (t(4;11) et 11q23)) ou un caryotype hypodiploïde ($n \leq 43$), une corticorésistance, l'induction est un échec et la MRD est positive à J35.

La figure suivante décrit les différentes phases de traitement avec les molécules utilisées en fonction du groupe de risque (Figure 5).

Figure 5: Schéma de traitement des LAL selon EORTC 58081



Triple IT: MTX + Aracytine + Hydrocortisone

VANDA: DXM + Aracytine + MTX + VP16 + Triple IT + Asparaginase

L'indication de greffe en première intention est réservée à des maladies présentant certains critères initiaux péjoratifs ou de mauvaise réponse au traitement :

- Absence de RC en fin de IA
- Patient VHR corticorésistant et avec une MRD $\geq 10^{-2}$ en fin de IA
- MRD $\geq 10^{-3}$ en fin de IB
- Hypodiploïdie < 44 chromosomes
- Duplication d'un clone hypodiploïde
- Réarrangement MLL et corticorésistance ou critères de haut risque

Les rechutes sont traitées selon le protocole COOPRALL (Recommandations pour le traitement des premières rechutes de LAL de l'enfant) qui associe une préphase (corticoïdes), des blocs F1 et F2 (corticoïdes, vincristine, méthotrexate, asparaginase et cytarabine), des blocs R1 et R2 (corticoïdes, thioguanine, vindésine, méthotrexate, ifosfamide, daunorubicine, asparaginase et cytarabine), +/- un traitement d'entretien +/- une radiothérapie et +/- une GCSH.

Le traitement des leucémies de l'enfant de moins de un an et des leucémies à chromosome Phi fait appel à des protocoles internationaux spécifiques.

5.3 – Traitement des LAM selon le protocole ELAM-02

Les LAM sont traitées selon le protocole ELAM-02 (Protocole multicentrique de traitement des LAM de l'enfant et de l'adolescent). De la même manière que pour les LAL, on distingue des groupes de risque mais qui sont ici directement corrélés à l'indication de greffe de cellules souches hématopoïétiques. Bien que de récentes études posent la question de l'intérêt de la greffe face à l'amélioration des chimiothérapies [28], on estime à 20% le taux de patients greffés pour une LAM [29]

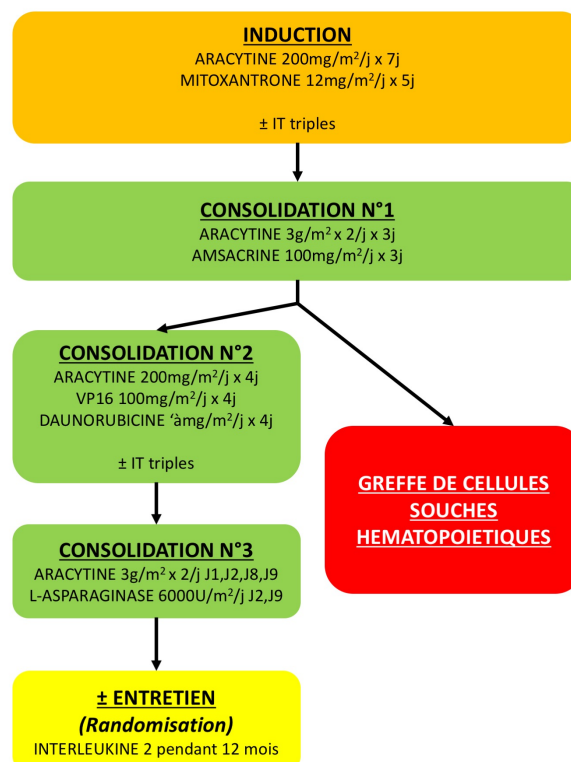
On distingue ici 3 groupes de risque qui répondent aux critères suivants :

- Groupe 1 = Risque standard : Regroupe les malades qui présentent certaines anomalies cytogénétiques de bon pronostic avec une maladie résiduelle basse en fin de consolidation 1 ; un caryotype normal avec une mutation NPM1 et pas de FLT3-ITD ; un caryotype normal avec une double mutation CEBPA et pas de FLT3-ITD ; une translocation t(1;11)(q21;q23) ; une translocation t(9;11)(p21-22;q23) isolée avec des leucocytes inférieurs à 50 G/L au diagnostic et une absence d'atteinte méningée au diagnostic.

- Groupe 2 = Risque intermédiaire : Patients qui ne répondent ni aux critères du groupe 1 ni à ceux du groupe 3.
- Groupe 3 = Risque élevé : Regroupe les malades qui présentent certaines anomalies cytogénétiques ou chromosomiques péjoratives (monosomie 7, abn5q, t(6;9)(p23;q34)...); une LAM secondaire à une chimiothérapie préalable ou à une myélodysplasie préalablement diagnostiquée; une absence de rémission cytologique après la consolidation 1.

La figure suivante représente le schéma de traitement (Figure 6) :

Figure 6: Schéma de traitement des LAM selon ELAM-02



IT triples = Injection intrathécale de METHOTREXATE + ARACYTINE + DEPOMEDROL

La GCSH est réalisée après la consolidation 1 dans les cas définis par le Tableau 7.

Tableau 7: Indications de greffe en RC1 en fonction du groupe de risque et du type de donneur

	Type de donneur	
	Intrafamilial, HLA-compatible	Non apparenté, HLA-compatible ou sang placentaire
Groupe 1 Risque standard	Greffe non recommandée	Greffe non recommandée
Groupe 2 Risque intermédiaire	Greffe recommandée	Greffe non recommandée
Groupe 3 Risque élevé	Greffe recommandée	Greffe recommandée

Un donneur HLA-compatible intrafamilial est défini comme un frère, une sœur, un père ou une mère HLA-identique 9/10 ou 10/10 en biologie moléculaire haute résolution pour les loci A, B, Cw, DRB1 et DQB1.

Les LAM en rechute sont traitées par chimiothérapie intensive et greffe de cellules souches hématopoïétiques.

5.4 – Greffe de cellules souches hématopoïétiques

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) peut être indiquée dans le traitement d'une leucémie aiguë, en première intention ou après une ou plusieurs rechutes. Elle a alors le rôle de consolidation dans le schéma thérapeutique. Elle consiste à remplacer les cellules de la moelle qui sont cancéreuses par des cellules saines qui vont alors coloniser la moelle du patient et produire les différentes cellules différenciées du sang nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme. Le greffon peut être ponctionné dans les os (cellules souches médullaires) ou dans le sang par cytophérèse (cellules souches périphériques).

Pour l'allogreffe, le greffon provient d'un donneur. Il faut alors que les systèmes HLA (Human Leucocyte Antigens) du donneur et du receveur soient les plus proches possibles afin de limiter la réaction du greffon contre l'hôte (GvH). En effet, HLA désigne le système majeur de reconnaissance des cellules étrangères par le système immunitaire ; le greffon risque donc de considérer comme étrangères les cellules du receveur et de les combattre. Pour éviter cela le meilleur candidat au don est un membre de la fratrie. En l'absence de membres de la fratrie éligible (75% des cas), on peut avoir recours au Registre France Greffe de Moelle (RFGM) ou à du sang de cordon ombilical (prélevé à la naissance dans les maternités autorisées et congelé).

Un fois le donneur trouvé, la greffe se déroule en 3 étapes :

- Le conditionnement : cette étape vise à détruire, totalement ou partiellement, la moelle du receveur pour ensuite la remplacer par la moelle saine du donneur. Pour cela on utilise des chimiothérapies ou une combinaison de chimiothérapies et de radiothérapie. Les conditionnements myéloablatifs les plus utilisés sont « Busulfan + Cyclophosphamide » et « Irradiation Corporelle Totale (ICT) + Cyclophosphamide ». En présence de certains facteurs de risque, on peut réaliser un conditionnement non myéloablatif ou conditionnement atténué. Un traitement prophylactique de la GvH (Graft versus Host), ou maladie du greffon contre l'hôte, par Ciclosporine, est initié ; il sera poursuivi 90 jours après la greffe.
- La transfusion des cellules souches hématopoïétiques par perfusion ou greffe.
- Le suivi post-greffe : surveillance de la récupération hématologique et immunologique, prévention des complications infectieuses et évaluation de la GvH.

Concernant l'autogreffe, les cellules souches sont prélevées chez le malade lui-même lorsque sa maladie est en rémission. Elles sont alors congelées puis réinjectées après une chimiothérapie intensive. L'autogreffe est moins recommandée dans le cas des LA car le risque de rechute est trop important. Il s'agit d'un soin de support permettant la diminution de la durée d'aplasie et des complications qui en découlent.

5.5 – Radiothérapie

La radiothérapie peut également être utilisée dans le traitement des LA. Elle a alors 2 grandes indications :

- Le conditionnement avant greffe de cellules souches hématopoïétiques : on pratique dans ce cas une ICT (Irradiation corporelle Totale) ou TBI en anglais (*Total Body Irradiation*). Actuellement, cette irradiation se fait de manière fractionnée pour diminuer les effets secondaires. En moyenne, un patient reçoit 12 Grays en 6 séances.
- Le traitement de l'atteinte extra-médullaire: il s'agit alors d'une irradiation localisée sur les zones méningo-encéphaliques ou testiculaires. Il s'agit ici d'irradiations uniques qui se font à des doses élevées : en moyenne 24 Grays pour une irradiation testiculaire et 18 Grays pour une irradiation du système nerveux central (SNC).

L'ICT peut parfois être couplée à une irradiation localisée, on parle alors de surimpression ou de « boost ». C'est-à-dire que dans le cas d'une greffe avec une localisation testiculaire ou neuro-méningée, le patient va recevoir une dose supplémentaire de radiothérapie localisée sur l'organe cible. Une surimpression testiculaire se fait généralement à 4 Grays.

6 – Complications à court et moyen/long terme

On distingue 2 grands types d'effets indésirables pouvant être causés par les traitements anti-leucémiques :

- Les effets indésirables immédiats, qui surviennent pendant le traitement. Ces effets indésirables sont bien connus et donc bien pris en charge. De nombreux médicaments sont administrés et de nombreuses précautions prises tout au long du traitement du patient pour prévenir les conséquences des effets des anticancéreux sur l'organisme.
- Les effets indésirables à moyen/long terme, qui peuvent survenir plusieurs années après la fin du traitement et la guérison. L'espérance de vie après une LA n'ayant cessé d'augmenter au cours de ces dernières années, ces événements sont actuellement moins bien décrits et nécessitent donc une surveillance accrue.

6.1 – Complications à court terme ou effets indésirables immédiats

La principale complication immédiate est liée à la fois aux traitements myéloablatifs mais également à la maladie elle-même : il s'agit de l'aplasie. Cette aplasie peut être responsable :

- D'infections par neutropénie et déficit immunitaire. Ces infections sont prévenues par administration de GCSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor), par le respect de conditions aseptiques voire stériles selon les cas et par un traitement antibiotique prophylactique.
- D'hémorragies par thrombopénie qui nécessitent des transfusions plaquettaires.
- D'anémie traitée par administration de culots globulaires.

Il y a ensuite les effets indésirables propres aux différentes classes pharmacologiques utilisées ainsi qu'à la radiothérapie.

Certains de ces effets indésirables sont communs à de nombreux anticancéreux. On peut par exemple parler des nausées, vomissements, douleurs abdominales, constipations ou diarrhées. La prise d'antiémétiques est généralement indiquée. L'alopécie est également fréquente dans les traitements anti-leucémiques. La toxicité cardiaque est caractéristique de la classe des anthracyclines (Daunorubicine, Adriamycine, Mitoxantrone), elle peut correspondre à des modifications de l'ECG (troubles du rythme, allongement de l'espace QT) voire à un infarctus du myocarde.

Les patients traités par des poisons du fuseau comme la Vincristine présentent fréquemment une toxicité neurologique caractérisée par des neuropathies périphériques. Les antimétabolites peuvent être néphrotoxiques (Méthotrexate), hépatotoxiques (6-Mercaptopurine, 6-Thioguanine) ou bien encore avoir une toxicité oculaire (Aracytine). Les alkylants présentent une toxicité vésicale (Cyclophosphamide) ou hépatique (Busulfan). Enfin, les Asparaginases entraînent fréquemment des réactions d'hypersensibilité immédiates (urticaire, œdème laryngé, bronchospasme, hypotension voire choc anaphylactique) responsables d'un arrêt du traitement et d'une interdiction de réintroduction du médicament.

6.2 – Complications à moyen ou long terme

Une étude au sein de la cohorte LEA a montré que 71,5% des survivants d'une LA de l'enfance présentaient au moins une séquelle à long terme. Le nombre moyen de séquelles par patient était de 1,6 dans le groupe traité par chimiothérapie et 3,3 en cas de GSCH avec un risque de séquelle multiplié par 5 dans ce groupe [30]. C'est pour cela que depuis quelques années, de nombreuses études s'intéressent aux conséquences à long terme des traitements anti-leucémiques reçus dans l'enfance ou l'adolescence.

Le tableau ci-après (Tableau 8) résume les principales séquelles retrouvées dans ces études ainsi que leurs facteurs de risque.

Tableau 8 : Principales séquelles à moyen ou long terme après traitement d'une LA de l'enfance [31-48]

Séquelle à moyen ou long terme	Facteurs de risque de la séquelle
<i>Fonction cardiaque</i>	
Cardiomyopathie	Anthracyclines (risque élevé avec une dose cumulée > 600mg/ m ²), irradiations thoraciques
Troubles de la conduction	Anthracyclines, irradiations thoraciques
Altération des valves cardiaques	Irradiations thoraciques
<i>Métabolisme</i>	
Diabète	ICT ou radiothérapie abdominale (par diminution de sécrétion d'insuline ou par insulino-résistance)

Obésité	ICT, radiothérapie abdominale, radiothérapie crânienne > 20 Gy
Dyslipidémie	ICT, radiothérapie abdominale
Syndrome métabolique	ICT, irradiations du SNC, agents alkylants (cyclophosphamide, busulfan), corticothérapie
Altération du métabolisme osseux : ostéopénie, ostéoporose, nécroses avasculaires	Corticothérapie, hypogonadisme non supplémenté
Surcharge en fer	ICT pour GCSH, maladie du greffon contre l'hôte (GvHD)
Fonctions endocriniennes et reproductrices	
Thyroïde : principalement hypothyroïdie, parfois hyperthyroïdie, développement possible de nodules thyroïdiens	Irradiations de l'axe hypothalamo-hypophysaire (ICT ou irradiations du SNC), irradiations de la thyroïde, agents alkylants
Gonades : hypogonadisme, azoospermie ou troubles de la fertilité	Irradiations de l'axe hypothalamo-hypophysaire, irradiations des gonades, agents alkylants
Perturbations du développement pubertaire (puberté précoce ou retardée)	Irradiations de l'axe hypothalamo-hypophysaire (ICT ou irradiations du SNC)
Déficit en hormone de croissance (retard de croissance)	Irradiations de l'axe hypothalamo-hypophysaire (ICT à partir de 10 Gy ou irradiation du SNC à 18-24 Gy)
Fonction respiratoire	
Diminution des capacités respiratoires par fibrose pulmonaire	Busulfan, Bléomycine, Carmustine, Lomustine, irradiations des poumons
Fonctions sensorielles et neurologiques	
Déficits oculaires (principalement cataracte, parfois glaucome)	ICT pour GCSH
Déficit neurocognitif (diminution du QI)	Irradiation du SNC, hautes doses de Methotrexate et/ou de Cytarabine IV, Méthotrexate IT
Séquelles non physiques	
Diminution du niveau de qualité de vie	GCSH, existence d'une ou plusieurs séquelles
Problèmes psycho-sociaux	Irradiations du SNC
Difficultés à trouver un emploi	Irradiations du SNC, survivants d'une LA de l'enfance
Pensées suicidaires	Douleur, situation médicale chronique et mauvaise santé physique

Séquelles liées à la maladie et à ses traitements	
Maladie du greffon contre l'hôte (GvHD : « <i>Graft versus Host Disease</i> ») chronique	Survenue d'une GvH aigue (le risque augmente avec la sévérité de la GvH aigue), nature du greffon
Rechutes	Facteurs liés à la maladie (sévérité, marqueurs cytogénétiques favorables ou péjoratifs) et au traitement (réponse au traitement)
Cancers secondaires	Radiothérapie (principalement ICT ou irradiation du SNC), Anthracyclines, Etoposide, agents alkylants
Décès	Rechutes, cancers secondaires, défaillance cardiaque, complications infectieuses, toxicité pulmonaire

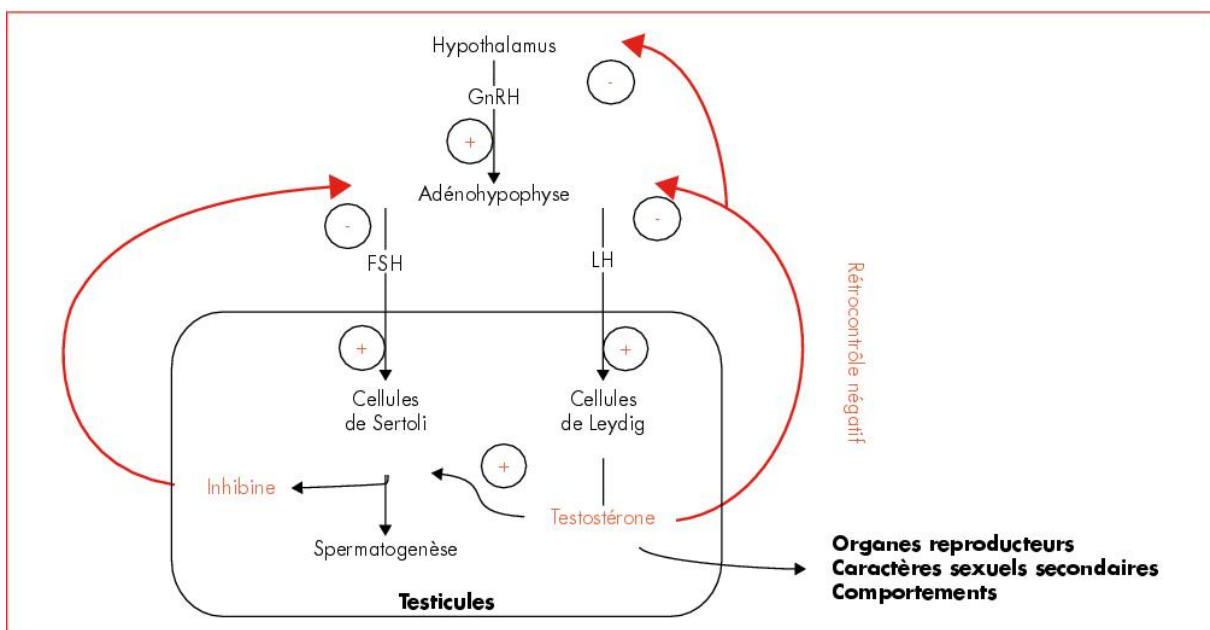
Ce tableau met en évidence la grande diversité de séquelles possibles plusieurs années après la guérison d'une LA de l'enfance ; ce qui explique l'importance d'un suivi multidisciplinaire à long terme. En effet, ces patients sont aussi bien à risque de cardiopathies consécutives aux doses cumulées d'Anthracyclines que d'hypogonadisme causé par la radiothérapie ou bien encore d'une mauvaise qualité de vie liée à l'ensemble de la maladie, ses traitements et ses conséquences. Ce tableau montre également le risque élevé de séquelles à long terme lié à la greffe de cellules souches hématopoïétiques et à ses traitements, en particulier l'ICT. Berbis et al montrent que le risque de séquelles à long terme chez les survivants de GCSH est particulièrement augmenté en ce qui concerne le diabète, la cataracte, l'hypothyroïdie ou bien encore le dysfonctionnement gonadique, avec des odds ratio compris entre 24,4 et 29,8 [30].

7 – Séquelles sur la fonction gonadique masculine

7.1 – Physiologie de l'axe hypothalamus-hypophyse-testiculaire

L'appareil reproducteur masculin a 2 grandes fonctions : la production et l'acheminement des spermatozoïdes – fonction exocrine - et la production des hormones sexuelles stéroïdiennes masculines – fonction endocrine - nécessaires au développement sexuel fœtal, à la puberté, au développement des caractères sexuels secondaires (phénotype masculin) ainsi que des caractéristiques comportementales, et à la reproduction [49]. Ce fonctionnement est illustré par la Figure 7.

Figure 7 : Schéma du complexe hypothalamus-hypophyse-testiculaire [50]



Les fonctions endocrines et exocrines sont assurées par 2 groupes cellulaires distincts :

- La production des spermatozoïdes, fonction exocrine, se fait au sein des tubes séminifères. L'épithélium séminifère est composé de plusieurs types de cellules gonadiques et d'un seul type de cellules support appelées cellules de Sertoli. La spermatogénèse, qui démarre à l'âge de 12-14 ans, est un processus complexe au cours duquel des spermatogonies diploïdes se multiplient et se différencient en spermatozoïdes haploïdes. Ce processus, qui dure 74 jours chez l'homme, est sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire via la sécrétion de FSH dont la sécrétion est elle-même stimulée par la GnRH.

- La sécrétion des hormones sexuelles, fonction endocrine, est assurée par les cellules de Leydig retrouvées dans les espaces intertubulaires. La principale hormone est la testostérone et sa sécrétion dépend de la sécrétion de LH par l'hypophyse qui dépend elle-même de celle de GnRH par l'hypothalamus. La testostérone produite va entraîner un rétrocontrôle négatif de la sécrétion hormonale de l'axe hypothalamo-hypophysaire (GnRH, LH et FSH).

Ces 2 compartiments, structurellement distincts, sont fonctionnellement liés : la testostérone sécrétée par les cellules de Leydig va stimuler les cellules de Sertoli nécessaires à la spermatogénèse. En effet, les cellules germinales masculines ne possèdent pas tous les récepteurs hormonaux indispensables à leur prolifération et à leur différenciation ; elles utilisent les cellules de Sertoli comme support de la signalisation cellulaire.

7.2 – Fonction testiculaire et traitements des leucémies aiguës

Les testicules sont sensibles aux traitements utilisés pour le traitement des leucémies aiguës et leur fonctionnement peut donc être altéré, à court ou long terme. Les séquelles peuvent impacter aussi bien la fonction exocrine que la fonction endocrine et les facteurs de risque sont les mêmes que ceux mis en jeu dans les autres séquelles à long terme.

7.2.1 – Altérations de la fonction testiculaire après un traitement anti-leucémique

Une altération de la fonction exocrine se manifeste par une hypofertilité. Au niveau biologique cela correspond à une dégradation de la qualité du sperme et principalement à une diminution du nombre de spermatozoïdes présents dans l'éjaculat: on parle d'azoospermie quand il y a une absence totale de spermatozoïdes dans le sperme et d'oligozoospermie quand la quantité de spermatozoïdes dans le sperme est inférieure à la quantité attendue dans l'éjaculat d'un sujet sain [51]. L'azoospermie et l'oligozoospermie, qui peuvent être transitoires ou permanentes, sont la conséquence d'une destruction des cellules germinales matures par les différents traitements et une inhibition de la différenciation des cellules plus immatures [52].

Une altération de la fonction endocrine peut se manifester par une puberté précoce ou une puberté retardée [51,53]. Cependant, les perturbations de la puberté restent plutôt rares chez les garçons traités pour un cancer [46]. Les manifestations des altérations de la fonction endocrine chez le garçon sont généralement plus tardives, il s'agit de l'hypogonadisme.

L'hypogonadisme est défini par un ensemble de critères biologiques et cliniques, mais il se caractérise principalement par un hypoandrogénisme ou une insuffisance en testostérone. L'hypogonadisme est dit primaire quand il résulte d'une altération des testicules (testostérone basse, LH augmentée), central ou secondaire quand son origine est au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire (testostérone basse, LH basse) et compensé quand l'axe hypothalamo-hypophysaire arrive à compenser un faible taux de testostérone par une hyperstimulation du testicule (testostérone basse mais normale, LH augmentée).

L'épithélium germinal étant plus sensible que les cellules de Leydig (en raison d'une activité mitotique plus importante), les altérations de la fonction exocrine sont plus fréquentes que celles de la fonction endocrine et surviennent pour des doses de chimiothérapie et de radiothérapie plus faibles [51,54-56].

7.2.2 – Facteurs de risque d'altération de la fonction testiculaire

La radiothérapie, qu'elle soit localisée au niveau testiculaire ou totale (ICT), est le principal facteur de risque de l'altération de la fonction testiculaire. Les gonades sont en effet parmi les organes les plus radiosensibles. Chow et al ont montré que l'ICT entraînait une diminution de la fertilité [57]. Les effets de la radiothérapie sur la spermatogenèse ont été étudiés : des oligospermies transitoires sont observées dès 0,1 Gy ; des doses supérieures à 6 Gy peuvent entraîner des azoospermies définitives [58].

Il n'y a cependant pas de seuil à partir duquel une altération définitive de la spermatogénèse est inévitable [59,60]. Les irradiations crâniennes dès 24 Gy sont également responsables d'une altération de la fertilité par atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire [61].

L'hypogonadisme apparaît à des doses de radiothérapie supérieures : irradiation testiculaire à partir de 20 Gy et irradiation crânienne à des doses comprises entre 18 et 40 Gy selon les études [51,53,54]. Le statut pubertaire est un facteur de risque des dommages radio-induits : un hypoandrogénisme est fréquemment observé après une irradiation testiculaire ≥ 20 Gy réalisée sur un patient pré-pubère et ≥ 30 Gy quand cette irradiation est faite en post-pubertaire [62]. L'ICT entraîne une azoospermie permanente pour des doses de 14,4 Gy ou plus ; la fonction endocrine est quant à elle altérée à partir de 24 Gy [63].

La chimiothérapie, et plus particulièrement les alkylants, est également un facteur de risque d'altération de la fonction testiculaire. Ces molécules, agissant principalement sur la fonction exocrine, ont peu d'impact sur la fonction endocrine. En effet, chez l'homme la fonction endocrine est indépendante de la fonction exocrine [46].

Les molécules les plus associées à une gonadotoxicité sont le cyclophosphamide, le busulphan, le melphalan ou encore l'ifosfamide [59,63]. Le risque de gonadotoxicité est augmenté avec l'augmentation de la dose cumulée et l'association de plusieurs molécules. Bien que la sensibilité aux chimiothérapies anticancéreuses soit dépendante de la variabilité interindividuelle, il existe des doses cumulées à partir desquelles une détérioration de la qualité du sperme est généralement attendue. Ces doses sont de 19 mg/m² pour le cyclophosphamide, 600 mg/m² pour le busulphan, 140 mg/m² pour le melphalan et 60 mg/m² pour l'ifosfamide [59]. Contrairement à la radiothérapie il ne semble pas y avoir de lien entre le statut pubertaire du patient au moment de la chimiothérapie et le risque de gonadotoxicité [64,65]. Les alkylants à haute dose peuvent également être responsables d'altérations de la fonction endocrine, mais ces altérations restent le plus souvent non cliniquement significatives (augmentation de LH) [51,66].

L'orchidectomie est, par définition, également un facteur de risque d'altération de la fonction testiculaire, de même que toute neurochirurgie réalisée au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

L'association de différentes modalités thérapeutiques augmente le risque d'altération de la fonction testiculaire [67-70].

Les principaux facteurs de risque sont résumés dans le tableau suivant (Tableau 9).

Tableau 9 : Résumé des principaux facteurs de risque d'altération de la fonction testiculaire

	Altérations de la fonction exocrine	Altération de la fonction endocrine
Radiothérapie	<u>ICT</u> Azoospermie permanente dès 14,4 Gy <u>Irradiation testiculaire</u> Oligospermie transitoire dès 0,1 Gy Azoospermie permanente dès 6 Gy <u>Irradiation crânienne</u> 24 Gy	<u>ICT</u> Hypoandrogénie dès 24 Gy <u>Irradiation testiculaire</u> > 20 Gy en pré-pubertaire > 30 Gy en post-pubertaire <u>Irradiation crânienne</u> 18-40 Gy
Chimiothérapie	<u>Alkylants</u> Azoospermie pour des doses propres à chacune des molécules	<u>Alkylants à haute dose</u> Altérations le plus souvent non cliniquement significatives
Chirurgie	Orchidectomie Chirurgie de l'axe hypothalamo-hypophysaire	Orchidectomie Chirurgie de l'axe hypothalamo-hypophysaire
Associations de plusieurs traitements	L'association de plusieurs traitements (plusieurs molécules anticancéreuses, une chimiothérapie et une ICT, une ICT et une irradiation testiculaire...) augmente le risque de gonadotoxicité	

7.3 – Relation entre hypogonadisme et autres séquelles à long terme

L'hypogonadisme, en plus d'affecter les fonctions reproductrices et sexuelles de l'homme, serait étroitement lié à d'autres séquelles à long terme. En effet, de nombreuses études ont montré que la testostérone aurait chez l'homme un rôle protecteur similaire à celui des œstrogènes chez la femme. Une diminution du taux de testostérone peut donc être responsable de l'apparition ou de l'aggravation d'autres séquelles à long terme parmi lesquelles :

- Une diminution de la minéralisation osseuse. Une étude sur les conséquences à l'âge adulte d'un hypogonadisme démarrant à l'adolescence montre que l'hypoandrogénisme est responsable de 33% d'ostéopénies et 10% d'ostéoporose [71]. Une autre étude sur la densité minérale osseuse (DMO) à l'âge adulte de patients traités par greffe de cellules souches hématopoïétiques pour une LA de l'enfance associe l'hypogonadisme à une diminution de la DMO et donc à un risque accru de fractures [42]. Howell et al ont même mis en évidence une corrélation entre le taux de testostérone ou le ratio testostérone / LH et la DMO au niveau fémoral [72].
- Une perturbation de l'indice de masse corporelle. Entre 19 et 29 ans les hommes hypogonadiques depuis l'adolescence semblent être davantage obèses ($IMC \geq 30\text{kg/m}^2$) ou en sous-poids ($IMC < 18,5\text{kg/m}^2$) que les hommes issus de la population générale. La diminution de la proportion d'hommes avec un IMC normal (IMC entre 18,5 et 25) au profit de la classe des pré-obèses observée dans la population générale n'est pas retrouvée chez les hypogonadiques [71]. La testostérone jouerait un rôle dans la répartition des graisses : son taux est inversement proportionnel à la quantité de graisse abdominale dans l'étude de Howell [72].
- Une augmentation du risque de syndrome métabolique [71].
- Une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires (maladies coronariennes, athérosclérose, infarctus du myocarde) et une augmentation du risque de mortalité de cause cardiovasculaire [73].
- Une diminution de la qualité de vie. Les scores physiques du SF-36, et notamment la vitalité et les capacités physiques, sont plus bas chez les hypogonadiques que dans la population générale [71,74]. Une relation entre le taux de testostérone et le bien-être psychologique a également été mis en évidence [75]. Le nombre de rapports sexuels avec partenaire et la satisfaction concernant leur vie sexuelle sont diminués chez les adultes survivants d'un cancer [76]. La testostérone intervenant dans le comportement sexuel, on peut très bien imaginer une relation entre la diminution du taux de testostérone et une détérioration de la qualité de la vie sexuelle des patients.

- Une dégénérescence neurologique. Des études menées essentiellement sur l'animal ont montré une diminution importante de la densité synaptique (environ 40%) en cas de privation en testostérone. La testostérone pourrait donc avoir un rôle dans certains processus neurologique comme la mémoire [77].

La relation entre le taux de testostérone et les séquelles possibles à long terme peut également être mise en évidence en regardant l'effet du traitement hormonal substitutif (THS) sur ces séquelles. Par exemple, la supplémentation en testostérone restaure les niveaux physiologiques de testostérone ce qui induit un changement au niveau des paramètres du syndrome métabolique. On observe en effet une diminution du taux de cholestérol total, des triglycérides, du glucose, de la protéine C réactive ainsi qu'une diminution de la pression artérielle systolique et diastolique [78]. Ceci a donc pour conséquence une diminution du risque de maladies cardiovasculaires ainsi qu'une diminution de la mortalité de cause cardiovasculaire [73]. Certains domaines de la SF-36, échelle qui évalue la qualité de vie, peuvent également être améliorés avec la mise en place d'une supplémentation en testostérone. Il s'agit principalement des scores de capacités physiques et de limitations dues à l'état physique [79].

Il apparait donc primordial que les hypogonadismes chez les hommes survivants d'une LA de l'enfance soient diagnostiqués et traités puisqu'ils peuvent, en plus d'être responsables de problèmes de fertilité, être liés à d'autres séquelles ; et que leur traitement peut permettre de traiter la séquelle en question.

II – PATIENTS ET METHODES

1 – La cohorte LEA

1.1 – Présentation de l'étude LEA

L'étude LEA « Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent » a pour objectif de décrire le devenir à moyen et long terme de patients traités pour une LA au cours de l'enfance, en matière d'état de santé et de relations au système de soins, de qualité de vie du patient et de son entourage et d'insertion socio-économique. Elle repose sur la constitution d'une cohorte prospective multicentrique qui vise à recruter de manière exhaustive tous les enfants traités pour une LA depuis Janvier 1980 dans les CHU participants [5]. Démarré en 2004 dans les CHU de Marseille et Nancy, le programme LEA est aujourd'hui ouvert dans 16 centres en France. Les centres participants sont, par ordre d'ouverture : Marseille, Nancy, Nice, Clermont-Ferrand, Grenoble, Lyon, Paris Trousseau, Saint-Etienne, Paris Saint-Louis, Rennes, Montpellier, Paris Robert Debré, Bordeaux, Strasbourg, Angers et Toulouse. Des cohortes évaluant le devenir des enfants ayant eu un cancer existent déjà depuis plusieurs années au niveau mondial. La plus célèbre est la CCSS (« Childhood Cancer Survivor Study ») financée par l'Institut National du Cancer aux Etats-Unis [80]. En Europe, on peut parler de la « British Childhood Cancer Survivor Study » [81] ou bien encore de la « Swiss Childhood Cancer Survivor Study » [82]. Mais un des principaux défauts de ces cohortes est qu'elles ne se concentrent pas sur un seul type de cancer. Or, les progrès réalisés en matière de prise en charge des LA de l'enfance a fait naître le besoin d'étudier les conséquences à long terme de ces nouveaux traitements sur cette population particulière. Cette étude, née de la nécessité d'un suivi prolongé des survivants d'une LA de l'enfance, cherche donc à étudier les déterminants de morbidité et de mortalité à long terme associés aux traitements responsables de l'importante augmentation du taux de survie observé au cours de ces dernières décennies, dans le but d'améliorer la prise en charge des patients.

1.2 – Population étudiée

La cohorte LEA se veut « dynamique » en incluant à la fois les cas incidents (patients diagnostiqués après la date de début de participation du centre au programme LEA) et les cas prévalents (diagnostiqués entre le 1^{er} Janvier 1980 et la date de début de participation du centre au programme LEA).

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Age inférieur à 18 ans au moment du diagnostic ;
- Diagnostic de leucémie aiguë ;
- Diagnostic à partir de Janvier 1980 ;
- Traitement de la LA initié dans un des centres participant ;
- Résidant en France ;
- Survivant au 24^{ème} mois après le diagnostic d'une LAM ou d'une LAL greffée en première rémission complète, ou au 48^{ème} mois après le diagnostic d'une LAL non greffée en première rémission complète ;
- Ayant donné son accord pour participer à l'étude ou étant autorisé à participer par les parents ou les représentants légaux pour les mineurs.

Sont exclus les sujets :

- Déménageant hors de France ;
- Souhaitant retirer leur consentement ;
- Présentant un LA réfractaire au traitement avec impossibilité d'obtention d'une rémission complète et/ou dont le pronostic à court terme est faible.

En 2017, la file active (population correspondant aux critères de sélection) était de 7769 patients et le taux de participation de 58,7%, ce qui correspond à 4559 patients inclus dans la cohorte LEA. Une étude réalisée sur l'état des lieux des inclusions début 2012 n'a pas montré de différences significatives entre les patients éligibles inclus et les éligibles non inclus en termes de sexe, de type de leucémie, de rechute, de traitement par GCSH ou non. En revanche, les éligibles inclus étaient plus âgés au diagnostic d'en moyenne 1 an (BERBIS 2015). L'exhaustivité de la population incluse est rendue possible grâce à différentes sources d'information permettant d'identifier tous les patients éligibles : le registre national des cancers hématologiques de l'enfance (patients diagnostiqués depuis 1990), listes des patients inclus dans les principaux essais cliniques sur les leucémies pédiatriques depuis 1980 (EORTC, FRALLE, ELAM), information médicale disponible dans les archives du centre participant.

1.3 – Organisation du suivi

Pour les cas incidents, l'information est collectée de manière prospective, selon un planning établi, à partir de la date de diagnostic initial. Pour les cas prévalents, les données collectées sont les mêmes, seule la manière de les collecter est différente. Les données relatives à l'histoire de la maladie avant l'inclusion (diagnostic, traitements, séquelles...) sont collectées de manière rétrospective ; les informations post inclusion seront collectées de manière prospective.

La périodicité du suivi prospectif est organisée en fonction de l'évolution de la maladie et des pratiques habituelles en matière de traitement et de suivi des leucémies. Ce suivi comprend 3 grandes phases :

- L'évaluation initiale est réalisée 1 an après la fin du traitement pour les patients qui ne rechutent pas. Ceci correspond au 24^{ème} mois (M24) après le diagnostic d'une LAM ou d'une LAL greffée en première rémission complète ; ou au 48^{ème} mois (M48) après le diagnostic pour les LAL non greffée en première rémission complète.
- Puis une évaluation est programmée tous les 2 ans à partir de M24 ou M48, jusqu'à ce que le patient atteigne au moins l'âge de 20 ans et qu'une période de suivi d'au moins 10 ans se soit écoulée depuis le diagnostic ou la dernière rechute.
- Au-delà de 20 ans et après au moins 10 ans de suivi post diagnostic ou rechute, les évaluations sont programmées tous les 4 ans jusqu'à l'âge de 50 ans.

Le schéma actuel de suivi des patients dans la cohorte LEA pourrait évoluer dans les années à venir. Le but serait de permettre d'alléger le suivi des patients jugés à faible risque de complications et d'intensifier celui des plus à risque (notamment les greffés) même après 10 ans de suivi.

En cas de rechute, les évaluations suivantes sont programmées en prenant comme référence la date de la rechute et non plus la date de diagnostic initial. Tout décès doit être notifié au centre coordonnateur sans attendre la prochaine évaluation et en précisant la cause du décès.

1.4 – Recueil des données

Un attaché de recherche clinique (ARC) est spécifiquement en charge de l'établissement des listes de patients éligibles, du recueil de l'information médicale et des échanges avec le patient et sa famille.

Les données recueillies sont de 2 types :

- Données médicales concernant l'histoire de la maladie (caractérisation complète du type de leucémie, âge au diagnostic, description complète de l'évolution de la maladie et des éventuelles rechutes, historique détaillé des traitements reçus et plus particulièrement les doses cumulées d'Anthracyclines, les alkylants, le recours à la radiothérapie ou à la GCSH, et enfin les séquelles apparues antérieurement à l'inclusion) et l'état de santé actuel du patient objectivé par un examen clinique et des examens complémentaires.
- Données socio-économiques de l'enfant et de sa famille ; et données concernant la perception du patient et de sa famille quant à leur qualité de vie.

L'évaluation de la santé physique du patient est organisée en 14 modules : croissance staturo-pondérale, puberté et fonction endocrinienne gonadique, fertilité, fonction thyroïdienne, nodules thyroïdiens, cœur et vaisseaux sanguins, ophtalmologie, seconds cancers, infections virales (Hépatites et VIH), fonction pulmonaire, ostéopénie ou ostéoporose, surcharge en fer, syndrome métabolique et ses composants, autres effets à long terme (notamment ostéonécrose, diabète, dysfonctionnement neurologique sévère, insuffisance rénale, perte d'audition et alopécie séquellaire). Différents examens sont réalisés en fonction de l'âge du patient et des traitements reçus (Tableau 10).

Tableau 10 : Examens réalisés en fonction de l'âge du patient et des traitements reçus

	PATIENTS NON GREFFES		PATIENTS GREFFES	
	< 18 ans	≥ 18 ans	< 18 ans	≥ 18 ans
Examen clinique	Examen clinique, TA, taille, poids	Examen clinique, TA, taille, poids, tour de taille	Examen clinique, TA, taille, poids	Examen clinique, TA, taille, poids, tour de taille
Examens biologiques	Hémogramme, ferritine, bilan rénal, bilan hépatique, ionogramme	Hémogramme, ferritine, bilan rénal, bilan hépatique, ionogramme, bilan lipidique	Hémogramme, ferritine, bilan rénal, bilan hépatique, ionogramme, bilan thyroïdien, testostérone, LH, FSH	Hémogramme, ferritine, bilan rénal, bilan hépatique, ionogramme, bilan lipidique, bilan thyroïdien, testostérone, LH, FSH
Examens complémentaires	Echocardiographie, bilan ophtalmologique (acuité visuelle et cataracte), ostéodensitométrie (à partir de 10 ans)		Echocardiographie, bilan ophtalmologique (acuité visuelle et cataracte), ostéodensitométrie (à partir de 10 ans), EFR (à partir de 6 ans), échographie thyroïdienne	

Les données concernant la situation socio-économique et la qualité de vie sont recueillies à l'aide d'auto-questionnaires remplis par le patient et/ou ses parents, selon son âge au moment de l'évaluation. Le détail des données collectées est présenté dans la Figure 8.

Figure 8 : Données recueillies à l'aide des auto-questionnaires [30]

PATIENTS 8–17 YEARS	PARENTS OF PATIENTS < 18 YEARS
Socioeconomic status (FAS)	Sociodemographic, socioeconomic, and environmental data (for themselves and their child)
Quality of life (8–10 years VSP-Ae; 11–17 years VSP-A)	Living condition, family unit, educational status, academic difficulties, vocational status, health insurance
Psychiatric and psychocognitive data (currently collected in the 12–17 years)	Quality of life of their child (VSP-Ap)
Anxiety (STAI)	Quality of life of the parent (CareGoQoL; WHO-QOL ongoing)
Self-esteem (EES)	Psycho-behavioural and cognitive data of their child
Depression (CDI)	Attention disorders (Conners' scale)
Coping (KidCope)	Social competences and behavioural problems (CBCL)
Behaviour (SDQ)	Psycho-behavioural and cognitive data of the parent (ongoing)
	Relations with the health-care system (ongoing)
PATIENTS ≥ 18 YEARS	
Sociodemographic, socioeconomic, and environmental data	
Living condition, family unit, educational status, academic difficulties, vocational status, health insurance	
Quality of life (SF-36)	
Psycho-behavioural and cognitive data (ongoing)	
Relations with the health-care system (ongoing)	

La cohorte LEA a déjà permis la publication de plusieurs études concernant des séquelles physiques peu étudiées dans la littérature (impact d'un conditionnement par busulfan ou ICT sur la croissance, étude des facteurs de risque de syndrome métabolique, effets à long terme sur la densité minérale osseuse) ainsi que sur la qualité de vie des survivants de leucémies aiguës de l'enfance (comparaison des scores physiques et psychiques de qualité de vie de la population générale et des patients de la cohorte LEA) [30,42,83,84]. La taille de la cohorte LEA ainsi que la diversité des données collectées permettent donc d'étudier de nombreuses séquelles à long terme ainsi que leurs facteurs de risque dans le but de soit les prévenir soit les traiter dans les meilleures conditions.

2 – Etude du déficit en testostérone

2.1 – Critères d’inclusion

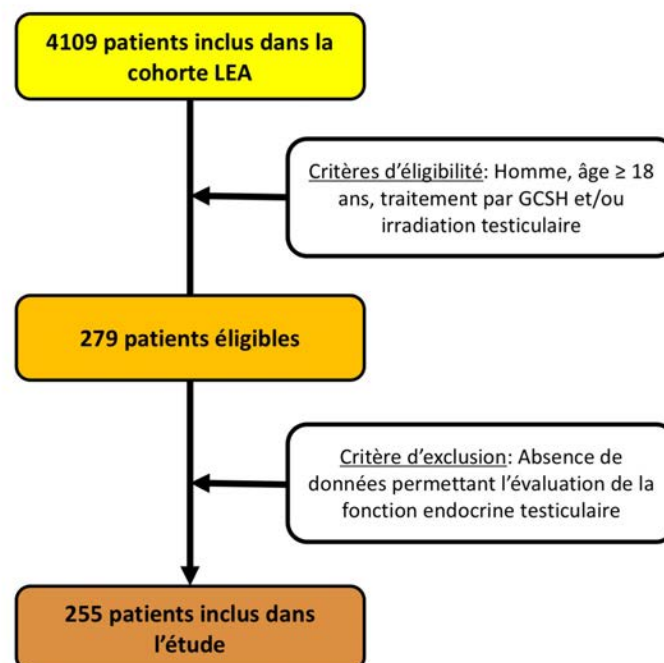
Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective et descriptive des hommes survivants d’une LA de l’enfance, traités par GCSH et/ou irradiation testiculaire et inclus dans la cohorte LEA jusqu’au 02/03/2016.

Les critères d’éligibilité sont les suivants :

- Patient inclus dans la cohorte LEA ;
- Homme ;
- Age ≥ 18 ans au moment du gel de base (02/03/2016) ;
- Traité par greffe de cellules souches hématopoïétiques et/ou irradiation testiculaire.

Sur les 4109 patients inclus dans la cohorte LEA, 279 remplissaient les critères d’éligibilité. Sur ces 279, 24 ont été écartés en raison du manque de données disponibles sur l’état de leur fonction endocrine testiculaire. Ce sont donc 255 patients qui ont été inclus dans l’étude (Figure 9).

Figure 9 : Diagramme d’inclusion dans l’étude



2.2 – Recueil et traitement des données

Les données utilisées dans l'étude ont été recueillies de 2 manières différentes, avec une base de données existante et une seconde créée pour l'étude :

- La base de données de la cohorte LEA a été utilisée pour toutes les données concernant le patient, sa maladie et les traitements reçus. Les informations collectées sont les suivantes : date de naissance, date de diagnostic, détermination précise du type de leucémie, évolution de la maladie et notamment existence ou non de rechutes avec leur localisation, historique détaillé des traitements reçus, existence de séquelles (syndrome métabolique, altération de la minéralisation osseuse, existence d'une GvH), données de qualité de vie. Les patients éligibles ont été sélectionnés dans cette base de données.
- Une base de données dédiée à la fonction endocrine testiculaire a été créée. En effet, la base de données LEA n'était pas suffisamment renseignée pour permettre une étude sur ce sujet. Il a donc été demandé aux différents centres de fournir des examens biologiques permettant d'évaluer la fonction endocrine testiculaire des patients éligibles. Ces examens biologiques devaient contenir au minimum une testostéronémie idéalement accompagnée d'une valeur de LH. Ces dosages devaient correspondre à ceux réalisés au diagnostic d'hypogonadisme pour les patients évalués comme étant hypogonadiques dans la base de données, et au dernier bilan disponible pour les patients évalués comme n'étant pas hypogonadiques. En l'absence d'examens biologiques disponibles, des courriers médicaux attestant de l'existence ou de l'absence d'une altération de la fonction endocrine testiculaire (avec idéalement des valeurs biologiques) ont été utilisés. Les différents centres ont reçu plusieurs demandes de précisions dans le but d'avoir une exhaustivité maximale (91,4% des patients éligibles ont ainsi pu être inclus). Les patients pour lesquels les données étaient insuffisantes et ne permettaient pas de statuer sur l'état de leur fonction endocrine testiculaire ont été exclus.

Ces 2 sources ont ensuite été fusionnées pour créer une base de données unique permettant l'exploitation des informations.

2.3 – Définition du déficit en testostérone

La définition de la variable à étudier a certainement été le point le plus sensible de cette étude. Le protocole de l'étude LEA définissait l'hypogonadisme par une valeur de testostérone inférieure à la valeur normale basse. Cette définition présentait plusieurs limites :

- Cette définition ne semblait pas correspondre totalement aux pratiques des endocrinologues en matière de diagnostic d'hypogonadisme, et principalement en matière d'hypogonadisme chez l'adolescent. En effet, une part importante du diagnostic repose sur la clinique (principalement l'âge osseux et l'imprégnation androgénique des organes génitaux).
- La trop grande variabilité inter-laboratoires en termes de valeurs normales de testostéronémie nécessitait la fixation de valeurs normales communes à tous les patients de l'étude. En effet, les limites basses de testostéronémie allaient de 3,4 nmol/L à 14 nmol/L avec une moyenne à 9,56 nmol/L et une médiane à 10,4 nmol/L.
- N'évaluer que la testostéronémie nous faisait passer à côté des hypogonadismes compensés (testostérone normale et LH augmentée) qui sont pourtant également des altérations de la fonction testiculaire et qui peuvent évoluer en hypogonadismes non compensés.
- Le terme d'hypogonadisme est utilisé dans la littérature pour définir des situations différentes. Parfois il correspond à une insuffisance androgénique [85], parfois à un taux anormalement bas de testostérone associé à des signes cliniques typiques [86] et parfois à un ensemble de paramètres évaluant à la fois la fonction endocrine et la fonction exocrine [87]. Notre objectif étant d'étudier l'impact des greffes et des irradiations sur la production de testostérone, et pour éviter toute ambiguïté, nous avons décidé de ne plus parler d'hypogonadisme.

Après étude de la littérature disponible sur le sujet, nous avons donc décidé de parler de déficit en testostérone (compensé ou non), de considérer les valeurs de testostérone et de LH, de fixer des valeurs normales communes aux patients de notre étude et de considérer la substitution en testostérone comme un diagnostic de déficit en testostérone (ce qui permet de prendre en compte l'évaluation réalisée par un endocrinologue).

La limite basse de testostérone a été fixée à 12 nmol/L et la limite haute de LH à 10 UI/L en suivant les recommandations les plus récentes en matière de déficit en testostérone [88,89].

Nous avons ainsi défini 3 états de la fonction endocrine testiculaire :

- **Déficit en testostérone** : Testostérone < 12 nmol/L et/ou THS ;
- **Déficit compensé en testostérone** : Testostérone $\geq$ 12 nmol/L et LH > 10 UI/L ;
- **Fonction endocrine testiculaire normale** : Testostérone $\geq$ 12 nmol/L et LH $\leq$ 10 UI/L et absence de THS.

La date prise en compte pour l'évaluation de la fonction testiculaire est celle correspondant à la date de diagnostic de déficit en testostérone pour les patients présentant une altération de la fonction endocrine testiculaire, et celle de la dernière évaluation LEA pour ceux ayant une fonction normale. La date prise en compte pour la durée du suivi est celle de la dernière évaluation LEA pour tous les patients.

2.4 – Qualité de vie

La qualité de vie des patients est recueillie à chacune des évaluations à l'aide d'un auto-questionnaire. Pour les patients adultes il s'agit de l'échelle SF-36, instrument d'évaluation de la santé perçue des adultes survivant à un cancer pédiatrique, couramment utilisé et validé au niveau international [90]. Cette échelle est composée de 36 items décrivant 8 dimensions (capacités physiques, douleurs physiques, vitalité, limitations dues à l'état physique, santé perçue, vie sociale, santé mentale, limitations dues à l'état émotionnel) et 2 scores (score composite physique et score composite psychique). La version française est validée [91,92].

2.5 – Statistiques

Les variables catégorielles sont présentées sous forme de pourcentages, les variables continues sous forme de moyennes et d'écart types. Le test du χ^2 ou le test exact de Fischer ont été utilisés pour comparer les variables qualitatives. Les variables quantitatives ont été comparées à l'aide du test t de Student. Les taux de prévalence de la dysfonction endocrinienne ont été évalués avec un intervalle de confiance à 95% (IC).

La représentativité de l'échantillon de l'étude a été évaluée en comparant les variables démographiques et cliniques entre les groupes de patients éligibles inclus et les éligibles non inclus en utilisant les tests de Fischer (pour les pourcentages) et de Student (pour les moyennes).

Le lien entre la survenue d'un déficit en testostérone et d'autres variables cliniques a été déterminé par des modèles de régression logistique multivariée. Une analyse univariée préliminaire a permis de sélectionner un sous-ensemble de variables indépendantes présentant un certain seuil de significativité. Les covariables suivantes ont été incluses dans les modèles : type de leucémie, rechute (oui ou non), âge à la GCSH et irradiation du système nerveux central (oui ou non). L'influence de la fonction des cellules de Leydig sur l'apparition du syndrome métabolique a également été évaluée en utilisant des modèles de régression logistique ajustés avec l'ICT comme facteur de confusion.

Le lien entre les scores de qualité de vie à long terme et le déficit en testostérone du patient ont été explorés à l'aide de modèles de régression linéaire ajustés sur l'âge à la GCSH.

Enfin, les scores moyens SF-36 rapportés par les patients ont été comparés à ceux obtenus pour les sujets témoins français appariés en fonction de l'âge et du sexe, en utilisant des tests t de Student couplés. Pour aider à l'interprétation et évaluer la valeur clinique d'une différence, l'« effect size » a été calculé. Un « effect size » est considéré comme petit entre 0,2 et 0,49, moyen entre 0,5 et 0,79, et élevé à partir de 0,8 [93]. Un « effect size » d'au moins 0,5 correspond à une différence minimale perceptible et donc à une différence cliniquement significative [94].

Tous les tests étaient bilatéraux. La signification statistique a été définie comme étant $P < 0,05$. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel PASW Statistics version 17.0.2.

III – RESULTATS

1 – Comparaison des patients éligibles inclus et des patients éligibles non inclus

En premier lieu, nous avons comparé les patients éligibles inclus et les patients éligibles non inclus. 279 patients de la cohorte remplissaient les critères d'éligibilité à notre étude (homme de plus de 18 ans à la dernière évaluation, traité par GCSH et/ou irradiation testiculaire). Parmi eux, 255 avaient suffisamment de données médicales disponibles pour évaluer leur fonction endocrine testiculaire et ont été inclus dans la cohorte de notre étude. La comparaison entre les caractéristiques des patients inclus et celles des patients éligibles non inclus est présentée dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Caractéristiques des patients inclus et des patients éligibles non inclus

	Inclus	Non inclus	Total	P
<u>Type de leucémie</u>				
LAL	193 (75,7)	11 (45,8)	204 (73,1)	0,003
LAM	62 (24,3)	13 (54,2)	75 (26,9)	
Age au diagnostic (années)	8,8 ± 5,1	10,0 ± 5,7	8,9 ± 5,1	0,254
<u>GCSH</u>				
Oui	234 (91,8)	22 (91,7)	256 (91,8)	1
Non	21 (8,2)	2 (8,3)	23 (8,2)	
<u>Type de GCSH</u>				
Allogreffe	174 (74,4)	14 (63,6)	188 (73,4)	0,315
Autogreffe	60 (25,6)	8 (36,4)	68 (26,6)	
<u>Age à la GCSH (années)</u>				
< 11,43	116 (50,0)	10 (45,5)	126 (49,6)	0,824
≥ 11,43	116 (50,0)	12 (54,5)	128 (50,4)	
<u>Rechute(s)</u>				
Oui	133 (52,2)	10 (41,7)	143 (51,3)	0,395
Non	122 (47,8)	14 (58,3)	136 (48,7)	
<u>Irradiation du SNC</u>				
Oui	31 (12,3)	1 (4,2)	32 (11,6)	0,33
Non	222 (87,7)	23 (95,8)	245 (88,4)	
<u>Traitements</u>				
GCSH avec ICT	178 (69,8)	13 (54,2)	191 (68,5)	0,175
GCSH sans ICT	56 (22,0)	9 (37,5)	65 (23,3)	
Irradiation testiculaire sans GCSH	21 (8,2)	2 (8,3)	23 (8,2)	
Age à l'évaluation (années)	25,08 ± 6,83	29,57 ± 6,38	5,46 ± 6,91	0,002
Durée du suivi entre diagnostic et dernière évaluation (années)	16,29 ± 8,03	19,54 ± 6,52	16,57 ± 7,96	0,057

L'âge au diagnostic, les modalités de traitement, le taux de GCSH, le type de GCSH, l'âge à la GCSH, la durée du suivi entre le diagnostic et l'évaluation, le taux d'irradiation du SNC ainsi que le taux de rechutes sont comparables entre les 2 groupes. Dans la cohorte étudiée, le pourcentage de cas de LAL était significativement plus élevé que parmi les patients éligibles mais non inclus (75,7% vs 45,8%, $P=0,003$). Les patients inclus étaient plus jeunes à la dernière évaluation LEA que les non inclus.

2 – Description de la cohorte étudiée

Les caractéristiques des 255 patients inclus sont fournies dans le Tableau 11. La population étudiée était composée de 193 patients (75,7%) présentant une LAL et 62 (24,3%) avec une LAM ; le taux de rechute était de 52,2%. L'âge moyen au diagnostic était de $8,8 \pm 5,1$ ans. L'âge moyen à la dernière évaluation LEA était de $25,08 \pm 6,83$ ans et la durée du suivi entre le diagnostic et la dernière évaluation de $16,29 \pm 8,03$ ans. 69,8% des patients ont été traités par GCSH avec ICT : 24 sur 178 (13,5%) ont reçu une surimpression testiculaire, 15 (8,4%) une irradiation testiculaire et 2 (1,1%) une surimpression testiculaire et une irradiation testiculaire en complément de l'ICT. Les données relatives aux radiothérapies sont présentées dans le Tableau 12. Les doses d'ICT étaient comprises entre 2 et 19 Gy ; 91,7% des patients ont reçu 12 Gy. Les doses de surimpression testiculaire étaient comprises entre 4 et 16 Gy ; 66,7% des patients ont reçu une surimpression à 4 Gy. 22% des patients ont été traités par GCSH sans ICT (dont 5 qui ont été irradiés au niveau testiculaire) et 8,2% par irradiation testiculaire sans GCSH. L'âge moyen à l'irradiation testiculaire était de $8,4 \pm 4,2$ ans chez les patients non greffés. Les doses d'irradiation testiculaire étaient comprises entre 6 et 30 Gy ; 71,8% des patients ont eu une irradiation de 24 Gy. Le taux de GCSH était de 91,8%, dont 74,2% étaient des greffes allogéniques et 25,8% des autogreffes. L'âge à la GCSH était en moyenne de $10,9 \pm 4,9$ ans, il était inférieur à 11,43 ans dans 50% des cas. Le taux d'irradiation du SNC était de 12,3% avec des irradiations soit crâniennes (67,7%) soit cranio-spinales (32,3%); et des doses comprises entre 10 et 24 Gy (68,4% des patients ont reçu 18 Gy).

Tableau 12 : Caractéristiques des radiothérapies reçues

	Nombre	Doses (Gy)
Irradiation Corporelle Totale (ICT)	Oui 178 (69,8%) Non 77 (30,2%)	2 (0,6%) 7 (0,6%) 8 (1,2%) 10 (1,8%) 11 (1,8%) 12 (91,7%) 13 (0,6%) 18 (1,2%) 19 (0,6%)
Surimpression testiculaire	Oui 26 (15,3%) Non 144 (84,7%)	4 (66,7%) 6 (8,3%) 9 (4,2%) 12 (12,5%) 16 (8,3%)
Surimpression méningée	Oui 5 (3%) Non 164 (97%)	6 (20%) 7 (20%) 9 (40%) 16 (20%)
Irradiation testiculaire	Oui 43 (16,9%) Non 211 (83,1%)	6 (2,6%) 12 (10,3%) 15 (5,1%) 18 (5,1%) 20 (2,6%) 24 (71,8%) 30 (2,6%)
Irradiation du SNC	Oui 31 (12,3%) Non 222 (87,7%)	10 (5,3%) 12 (10,5%) 18 (68,4%) 24 (15,8%)

Sur les 234 patients greffés, 222 (94,9%) ne l'ont été qu'une seule fois, 11 (4,7%) ont reçu 2 GCSH et 1 patient (0,4%) en a reçu 3. A la première greffe, 55,4% des patients étaient en première rémission complète (RC1), 39,4% en RC2, 3,9% en RC3 et 1,3% présentaient une LA réfractaire. Les conditionnements utilisés pour la préparation de la première greffe étaient : TAM (32,1%), ICT-CY (28,7%), BU-CY (18,3%), ICT-VP16 (6,1%) ou autres associations (14,8%). Les modalités des conditionnements sont résumées en myéloablatifs avec ICT (76,1%), myéloablatifs sans ICT (22,6%) et non myéloablatifs (1,3%).

3 – Prévalence du déficit en testostérone

Parmi toute la population étudiée, 131 (51,4%) patients présentaient un déficit en testostérone ($T < 12$ nmol/L ou THS), 43 (16,9%) avaient un déficit compensé en testostérone ($T \geq 12$ nmol/L et $LH > 10$ UI/L) et 81 (31,8%) avaient une fonction endocrine testiculaire normale ($T \geq 12$ nmol/L et $LH \leq 10$ UI/L et absence de THS). Afin d'évaluer l'impact des différents traitements sur l'altération de la sécrétion de testostérone, les patients ont été divisés en 4 groupes de traitement : GCSH sans ICT, GCSH avec ICT, GCSH avec conditionnement non myéloablatif et irradiation testiculaire sans GSCH. Les résultats sont présentés dans le Tableau 13.

Tableau 13 : Prévalence du déficit en testostérone en fonction des groupes de traitement

	Déficit en testostérone	Déficit compensé en testostérone	Fonction endocrine testiculaire normale	Total
Population totale	131 (51,4%)	43 (16,9%)	81 (31,8%)	255
<u>GCSH sans ICT</u>	15 (28,3%)	8 (15,1%)	30 (56,6%)	53
Sans irradiation testiculaire	11 (22,9%)	7 (14,6%)	30 (62,5%)	48
Avec irradiation testiculaire	4 (80%)	1 (20%)	0 (0%)	5
<u>GCSH avec ICT</u>	99 (57,6%)	28 (15,7%)	51 (28,7%)	178
Sans surimpression ni irradiation testiculaire	62 (45,3%)	24 (17,5%)	51 (37,2%)	137
Avec surimpression ou irradiation testiculaire	37 (90,2%)	4 (9,8%)	0 (0%)	41
GCSH avec conditionnement non myéloablatif	1 (33,3%)	0 (0%)	2 (66,7%)	3
Irradiation testiculaire sans GCSH	15 (71,4%)	6 (28,6%)	0 (0%)	21

Dans le groupe GSCH sans ICT, 56,6% des patients avaient une fonction endocrine testiculaire normale ; 28,3% présentaient un déficit en testostérone et 15,1% avaient un déficit en testostérone compensé par une augmentation de sécrétion de LH. Parmi ce groupe de patients, ceux n'ayant pas reçu d'irradiation testiculaire avaient plus fréquemment une fonction endocrine testiculaire normale que ceux qui en avaient reçu une (62,5% vs 0%, $P=0,011$).

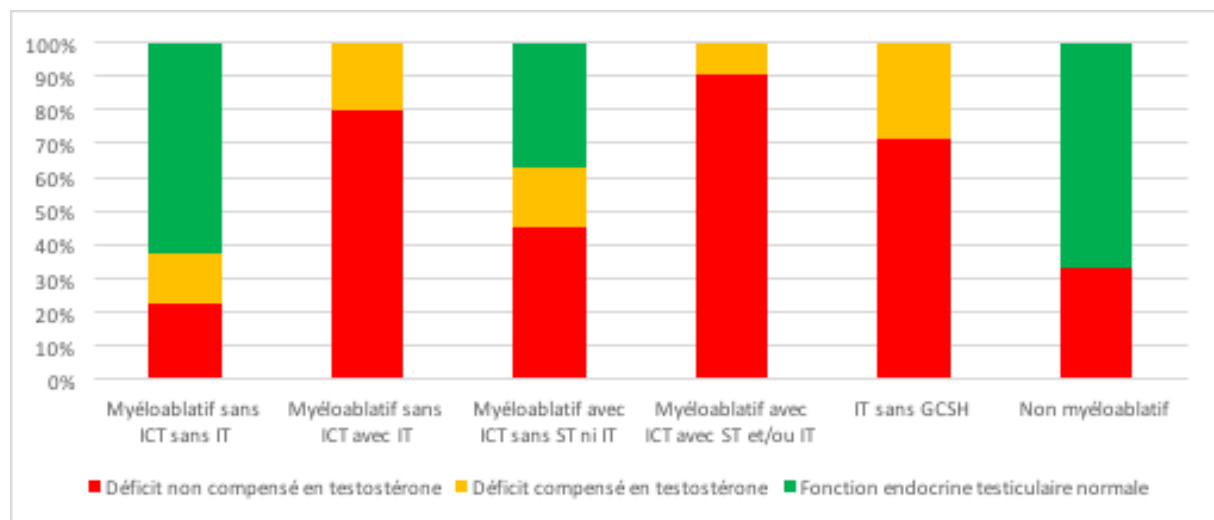
Dans le groupe GCSH avec ICT, 57,6% des patients avaient un déficit non compensé en testostérone, 15,7% un déficit compensé et enfin 28,7% des patients n'avaient pas d'altération de la fonction endocrine testiculaire. Parmi eux, les patients ne recevant ni surimpression testiculaire ni irradiation testiculaire présentaient plus fréquemment une fonction normale que ceux recevant une surimpression ou une irradiation testiculaire en plus de l'ICT ($37,2\%$ vs 0% , $P=1,88 \times 10^{-7}$).

66,7% des patients recevant un conditionnement non myéloablatif pour une GCSH avaient une fonction endocrine testiculaire normale.

71,4% des patients avec irradiation testiculaire sans GCSH présentaient un déficit en testostérone non compensé, les 28,6% restant avaient un déficit partiel en testostérone.

Les résultats sont représentés dans la Figure 10.

Figure 10 : Prévalence du déficit en testostérone en fonction des traitements reçus



ICT : Irradiation Corporelle Totale, IT : Irradiation testiculaire, ST : Surimpression testiculaire

4 – Taux de testostérone et de LH, supplémentation en testostérone

Les taux de testostérone et de LH des patients avec une fonction endocrine testiculaire normale ou anormale sont disponibles dans le Tableau 14. Les valeurs moyennes étaient respectivement de $7,46 \pm 3,07$ nmol/L et $13,59 \pm 11,75$ UI/L pour les patients présentant un déficit en testostérone ; $18,25 \pm 3,98$ nmol/L et $15,47 \pm 6,52$ UI/L pour les patients avec un déficit compensé en testostérone ; et $18,90 \pm 4,80$ nmol/L et $6,09 \pm 2,26$ UI/L pour ceux ayant une fonction endocrine testiculaire normale.

Tableau 14 : Dosages des taux de Testostérone et de LH

	N (manquants)	Moy	Ecart- type	Min	Max	Percentiles		
						25	50	75
<u>Déficit en testostérone</u>								
T	109 (21)	7,46	3,07	0,5	11,8	5,75	8,25	10
LH	98 (32)	13,59	11,75	0,9	83,4	5,73	11,05	17,53
<u>Déficit compensé en testostérone</u>								
T	41 (1)	18,25	3,98	12	28	14,95	18,4	21,05
LH	42 (0)	15,47	6,52	10,2	47,3	11,28	13,25	18,15
<u>Fonction endocrine testiculaire normale</u>								
T	74 (9)	18,90	4,80	12,34	36	15	17,8	27,4
LH	77 (6)	6,09	2,26	2	10	4,45	5,8	8,45

(T : Testostérone en nmol/L ; LH en UI/L)

Parmi les 255 patients inclus, 70 (27,5%) ont été traités par une supplémentation en testostérone. Parmi les 130 patients présentant un déficit non compensé en testostérone, 65 (50,0%) ont reçu un THS. Un patient a reçu une supplémentation en testostérone pendant quelques mois pour sa croissance. Ses taux de testostérone et de LH étant normaux depuis la fin de son THS, il a été considéré comme ayant une fonction endocrine testiculaire normale.

5 – Facteurs de risque du déficit en testostérone

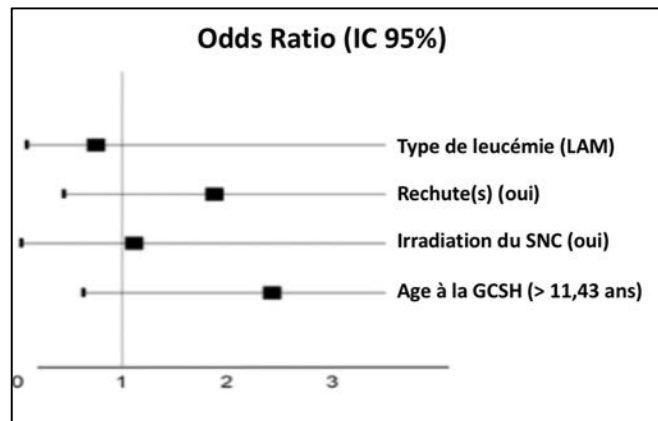
Etant donné que tous les patients ayant reçu une surimpression testiculaire ou une irradiation testiculaire (seule ou en plus d'une ICT) présentent une altération de la fonction endocrine testiculaire (déficit en testostérone compensé ou non), nous ne les avons pas pris en compte dans l'étude des facteurs de risque.

Les résultats de l'analyse univariée des potentiels facteurs de risque d'un déficit en testostérone pour les patients recevant une GCSH sans ICT sont présentés dans le Tableau 15. Nous n'avons pas montré d'association statistiquement significative entre le type de leucémie (P=1), l'irradiation du SNC (P=1), le taux de rechute (P=0,513), l'âge à la greffe (P=0,371) et le déficit en testostérone dans l'analyse univariée. Dans l'analyse multivariée (Figure 12), il n'y a pas de risque de déficit en testostérone significativement différent pour le type de leucémie (OR=0,759 ; IC 95% 0,101-5,706), l'irradiation du SNC (OR=1,124 ; IC 95% 0,05-25,118), le taux de rechute (OR=1,882 ; IC 95% 0,448-7,902) et l'âge à la greffe (OR=2,432 ; IC 95% 0,634-9,325).

Tableau 15 : Analyse univariée des facteurs de risque de déficit en testostérone pour les patients recevant une GCSH sans ICT et sans irradiation testiculaire

	Déficit en testostérone (compensé ou non)	Fonction endocrine testiculaire normale	P
<u>Type de leucémie</u>			
LAL	2 (11,1%)	4 (13,3%)	1
LAM	16 (88,9%)	26 (86,7%)	
<u>Irradiation du SNC</u>			
Oui	1 (5,6%)	1 (3,3%)	1
Non	17 (94,4%)	29 (96,7%)	
<u>Rechute(s)</u>			
Oui	6 (33,3%)	7 (23,3%)	0,513
Non	12 (66,7%)	23 (76,7%)	
<u>Age à la GCSH</u>			
< 11,43 ans	7 (38,9%)	17 (56,7%)	0,371
≥ 11,43 ans	11 (61,1%)	13 (43,3%)	

Figure 11 : Analyse multivariée des facteurs de risque de déficit en testostérone pour les patients recevant une GCSH sans ICT et sans irradiation testiculaire

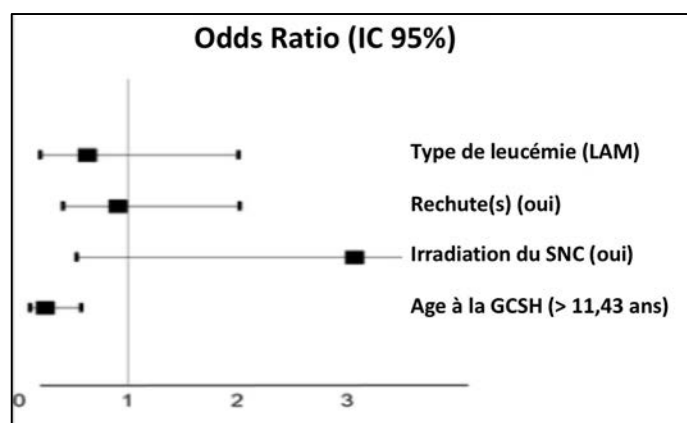


Les résultats de l'analyse univariée des potentiels facteurs de risque d'un déficit en testostérone pour les patients recevant une GCSH avec ICT sont présentés dans le Tableau 17. Il y a une différence statistiquement significative en ce qui concerne l'âge à la greffe quand on utilise 11,43 ans comme valeur seuil ($P=0,001$) : les patients recevant une ICT avant l'âge de 11,43 ans ont davantage de déficits en testostérone. Il n'y a pas de différences significatives pour les autres variables. Dans l'analyse multivariée (Figure 12), ni le type de leucémie ($OR=0,64$; IC 95% 0,204-2,014), l'irradiation du SNC ($OR=3,073$; IC 95% 0,538-17,565) ou le taux de rechute ($OR=0,915$; IC 95% 0,414-2,02) ne sont significativement associés aux altérations de la fonction endocrine testiculaire. Néanmoins, un âge supérieur à 11,43 ans au moment d'une GCSH conditionnée par ICT est montré comme étant un facteur protecteur de la fonction endocrine testiculaire ($OR=0,256$; IC 95% 0,115-0,572).

Tableau 16 : Analyse univariée des facteurs de risque de déficit en testostérone pour les patients recevant une GCSH avec ICT mais sans surimpression ni irradiation testiculaires

	Déficit en testostérone (compensé ou non)	Fonction endocrine testiculaire normale	P
<u>Type de leucémie</u>			
LAL	79 (91,9%)	42 (82,4%)	0,106
LAM	7 (8,1%)	9 (17,6%)	
<u>Irradiation du SNC</u>			
Oui	7 (8,2%)	2 (4%)	0,484
Non	78 (91,8%)	48 (96%)	
<u>Rechute(s)</u>			
Oui	43 (50%)	22 (43,1%)	0,482
Non	43 (50%)	29 (56,9%)	
<u>Age à la GCSH</u>			
< 11,43 ans	48 (55,8%)	14 (27,5%)	0,001
≥ 11,43 ans	38 (44,2%)	37 (72,5%)	

Figure 12 : Analyse multivariée des facteurs de risque de déficit en testostérone pour les patients recevant une GCSH avec ICT mais sans surimpression ni irradiation testiculaires



6 – Déficit en testostérone et syndrome métabolique

Le syndrome métabolique est défini par un ensemble de critères cliniques (pression artérielle et circonférence abdominale élevées) et biologiques (augmentation de la glycémie et du taux des triglycérides, diminution du taux de cholestérol HDL). Parmi les patients évaluables, 32 (17,6%) présentaient un syndrome métabolique. Ceci correspond à 21,6% des patients présentant un déficit en testostérone et 8,8% de ceux ayant une fonction endocrine testiculaire normale. Les résultats de l'analyse univariée de l'influence du déficit en testostérone sur l'apparition d'un syndrome métabolique sont présentés dans le Tableau 17. Des différences significatives entre les différents groupes de patients sont observées : les patients présentant un déficit en testostérone sont plus à risque de développer un syndrome métabolique ($P=0,037$) ; l'intensité du déficit semble également jouer un rôle puisque les patients avec un déficit en testostérone non compensé sont plus à risque de syndrome métabolique que ceux présentant un déficit compensé ($P=0,031$). Dans l'analyse multivariée (Figure 13), nous ne mettons pas en évidence de différences significatives entre les patients avec des déficits en testostérone et ceux ayant une fonction non altérée en matière d'occurrence du syndrome métabolique ($OR=2,455$; IC 95% 0,862-6,991). Cependant, le risque de développer un syndrome métabolique est plus important chez les patients présentant un déficit en testostérone non compensé ($OR=2,909$; IC 95% 0,999-8,474) que chez ceux ayant un déficit compensé ($OR=1,31$; IC 95% 0,314-5,477).

Tableau 17 : Analyse univariée de l'influence du déficit en testostérone sur l'apparition du syndrome métabolique

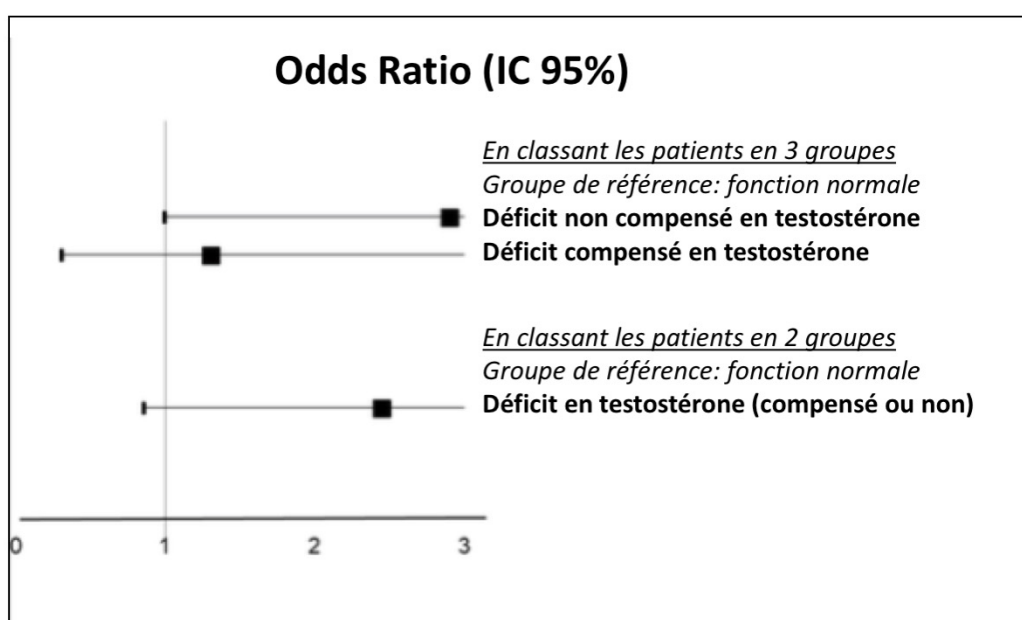
Tableau 17A : En classant les patients en 2 groupes

	Déficit en testostérone (compensé ou non)	Fonction endocrine testiculaire normale	P
<u>Syndrome métabolique</u>			
Oui	27 (21,6%)	5 (8,8%)	0,037
Non	98 (78,4%)	52 (91,2%)	

Tableau 17B : En classant les patients en 3 groupes

	Déficit en testostérone non compensé	Déficit en testostérone compensé	Fonction endocrine testiculaire normale	P
<u>Syndrome métabolique</u>				
Oui	23 (25%)	4 (12,1%)	5 (8,8%)	0,031
Non	69 (75%)	29 (87,9%)	52 (91,2%)	

Figure 13 : Analyse multivariée de l'influence du déficit en testostérone sur l'apparition du syndrome métabolique



7 – Déficit en testostérone et qualité de vie

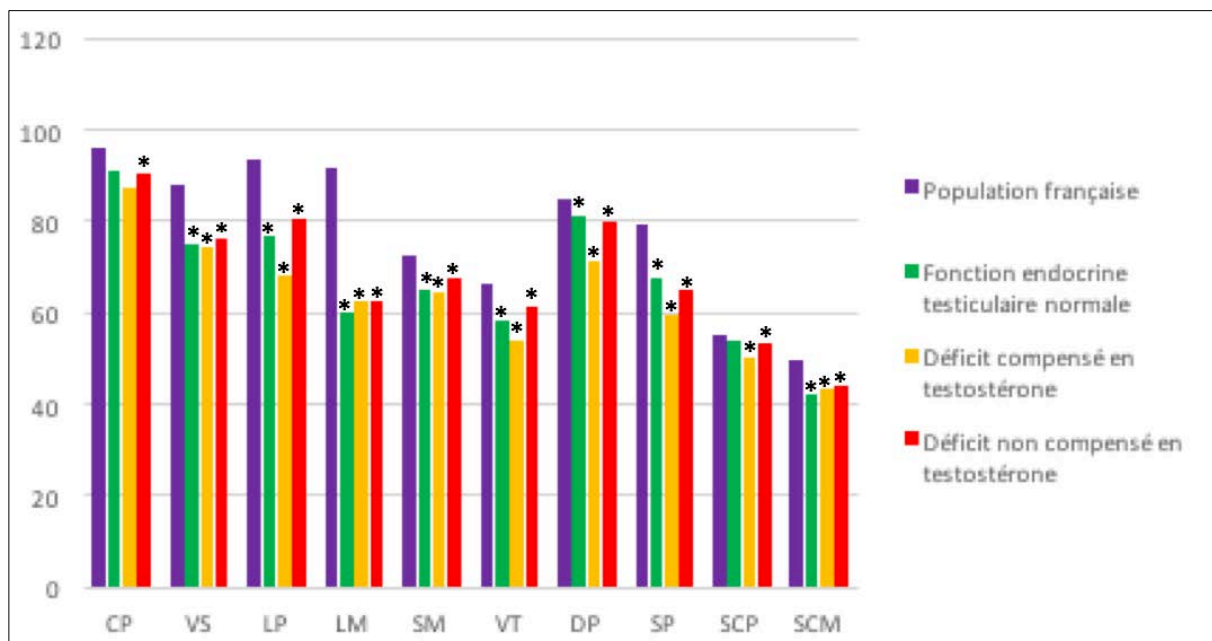
La qualité de vie des patients a été mesurée en utilisant l'échelle SF-36. Nous avons comparé les scores obtenus dans les 8 domaines ainsi que les scores composites des patients selon l'état de leur fonction endocrine testiculaire. Une analyse multivariée de régression linéaire avec l'âge à l'évaluation comme covariable a été réalisée. Les patients présentant une fonction endocrine testiculaire normale sont pris comme référence (Tableau 18). Nous n'observons aucune différence statistiquement significative de niveau de qualité de vie ressentie entre les patients ayant un déficit en testostérone (compensé ou non) et ceux ayant une fonction normale ($P > 0,05$ dans tous les cas). Les « effect size », qui permettent de déterminer la pertinence clinique de la différence observée, sont tous inférieurs à 0,1 donc non significatifs.

Tableau 18 : Qualité de vie en fonction du déficit en testostérone – Régression linéaire multivariée avec l'âge à l'évaluation comme covariable

	Fonction endocrine testiculaire normale	Déficit en testostérone (compensé ou non)				Déficit non compensé en testostérone (P1)	Déficit compensé en testostérone (P2)		
	n = 67 Moy±ET	n = 148 Moy±ET	Effect size	β	P	n = 117 Moy±ET	n = 31 Moy±ET	P(1)	P(2)
Capacités physiques (CP)	90,8±18,08	89,7±17,97	0,031	-0,17	0,952	90,4±16,201	87,1±23,625	0,957	0,531
Vie sociale (VS)	74,8±27,31	75,8±23,2	-0,020	1,593	0,667	76,2±23,557	74,6±22,204	0,556	0,743
Limitations dues à l'état physique (LP)	76,9±38,31	77,7±35,13	-0,012	3,211	0,558	80,5±33,052	68±40,776	0,287	0,801
Limitations dues à l'état mental (LM)	60,4±31,63	62,7±31,63	-0,035	4,039	0,401	62,7±31,52	62,5±32,517	0,338	0,38
Santé mentale (SM)	65,2±21,25	66,9±17	-0,044	2,559	0,362	67,5±17,495	64,6±15,193	0,3	0,552
Vitalité (VT)	58,1±21,79	59,8±18,34	-0,042	3,858	0,188	61,4±18,104	54±18,237	0,609	0,872
Douleurs physiques (DP)	81,5±22,11	77,9±24,01	0,077	-1,927	0,59	79,7±22,646	71,3±27,829	0,857	0,2
Santé perçue (SP)	67,4±25	63,8±22,68	0,075	-0,296	0,932	65±21,885	59,6±25,203	0,981	0,714
Score composite physique (SCP)	53,9±8,45	52,8±8,48	0,066	-0,439	0,739	53,4±8,009	50,5±9,787	0,912	0,332
Score composite mental (SCM)	42,2±11,49	44,2±9,42	-0,093	-2,319	0,138	44,4±9,537	43,4±9,108	0,101	0,227

Nous avons ensuite comparé le niveau de qualité de vie ressentie des patients de notre étude à celui de la population générale française (Figure 14). Il y a une différence significative entre les différents groupes de patients de notre étude et les hommes de la population générale française pour la quasi-totalité des scores de l'échelle SF-36. Nous ne mettons pas en évidence de différence de qualité de vie entre la population générale et les patients avec une fonction endocrine testiculaire normale ou un déficit compensé en testostérone pour le score de capacités physiques ; ainsi qu'entre les patients de la population générale et les patients ne présentant pas d'altérations de sécrétion de testostérone pour le score composite physique.

Figure 14 : Comparaison des scores de qualité de vie du SF-36 des patients de l'étude à ceux des hommes de la population générale française



CP : Capacités physiques, VS : Vie sociale, LP : Limitations dues à l'état physique, LM : Limitations dues à l'état moral, SM : Santé mentale, VT : Vitalité, DP : Douleurs physiques, SP : Santé perçue, SCP : Score composite physique, SCM : Score composite mental

Les astérisques (*) indiquent une différence significative avec le groupe « Population française »

8 – Déficit en testostérone, GvH et densité minérale osseuse

Nous avons enfin voulu étudier la relation entre un déficit en testostérone et la survenue d'une réaction du greffon contre l'hôte (GvH) ou d'une altération de la densité minérale osseuse (DMO).

79,6% des patients pour lesquels l'information était disponible ont développé une GvH aiguë de grade supérieur ou égal à II et/ou une GvH chronique (Tableau 19). Le taux de GvH n'est pas significativement différent entre les patients ayant une fonction endocrine testiculaire normale et ceux présentant un déficit en testostérone compensé ou non compensé (75% vs 82,6%, P=0,347).

Tableau 19 : Déficit en testostérone et GvH

	Fonction endocrine testiculaire normale	Déficit en testostérone (compensé ou non)	P
<u><i>GvH aiguë ≥ II et/ou GvH chronique</i></u>			
Oui	33 (75%)	57 (82,6%)	0,347
Non	11 (25%)	12 (17,4%)	

15,8% des patients présentaient une diminution de la DMO, correspondant à une ostéopénie ou une ostéoporose (Tableau 20). Le taux d'anomalies observées à l'ostéodensitométrie n'est pas significativement différent entre les patients ayant une fonction endocrine testiculaire normale et ceux présentant un déficit en testostérone compensé ou non compensé (15,8% vs 15,8%, P=1). Ces résultats demandent cependant à être réévalués dans des études spécifiques. En effet, les résultats d'ostéodensitométrie sont complexes à interpréter et une revue ainsi qu'une harmonisation des données collectées dans la base de la cohorte LEA semblent nécessaires.

Tableau 20 : Déficit en testostérone et DMO

	Fonction endocrine testiculaire normale	Déficit en testostérone (compensé ou non)	P
<u><i>Anomalies de l'ostéodensitométrie</i></u>			
Oui	9 (15,8%)	18 (15,8%)	1
Non	48 (84,4%)	96 (84,4%)	

IV – DISCUSSION

1 – Population étudiée, la force de notre étude

Le premier objectif de notre étude était de décrire la prévalence du déficit en testostérone dans une large cohorte d'hommes survivants d'une LA de l'enfance traités par GSCH et/ou irradiation testiculaire. En effet, la majorité des études publiées sur la fonction endocrine testiculaire après des traitements anticancéreux incluent soit des patients présentant des pathologies variées et recevant des traitements variés [95,96], soit un faible nombre de patients ayant été traités pour une LA [97,98]. Or, la nette amélioration du pronostic des LA de l'enfance observée au cours des dernières décennies grâce à l'amélioration des traitements et de la prise en charge des toxicités nécessite de réaliser un état des lieux sur le déficit en testostérone dans cette population particulière. En effet, même s'il est établi que la leucémie et ses traitements sont un facteur de risque de déficit en testostérone [96,99], les études spécifiques sont trop peu nombreuses. La force de notre étude est l'utilisation d'une importante et homogène cohorte constituée par l'étude LEA ; ainsi que l'accès à l'ensemble des données nécessaires à la mise en évidence de facteurs de risque de défaillances endocriniennes testiculaires.

Nous avons inclus 255 patients sur les 279 satisfaisant aux critères d'éligibilité, soit une exhaustivité de 91,4%. On note une proportion plus importante de patients avec une LAM dans le groupe des éligibles non inclus que dans celui des patients inclus. Les patients présentant une LAM sont moins à risque de séquelles endocriniennes liées au traitement initial que ceux présentant une LAL [100]. Par contre, ils rechutent généralement davantage [28] et peuvent donc fréquemment être greffés. Le principal facteur de risque connu de déficit en testostérone est l'ICT [101]. Or il se trouve que les LAM sont généralement peu sensibles à l'ICT, les conditionnements de greffe associent donc généralement le busulfan et le cyclophosphamide. Ceci se vérifie dans les patients avec une LAM non inclus dans notre étude : seulement 30% ont eu une ICT. On peut donc raisonnablement penser que la différence de proportion de patients avec une LAM dans le groupe des inclus et dans celui des non inclus ne constitue pas un biais majeur pour l'interprétation des résultats. Les non inclus sont légèrement plus âgés au moment de la dernière évaluation LEA. Les groupes des patients inclus et non inclus sont comparables pour les autres critères.

2 – Prévalence du déficit en testostérone

Un déficit non compensé en testostérone, défini par une testostéronémie inférieure à 12 nmol/L ou le recours à un THS, est observé chez 51,4% de nos patients traités par GCSH et/ou irradiation testiculaire. 31,8% des patients ont une fonction endocrine testiculaire normale, avec des taux de testostérone et de LH normaux, et sans besoin de supplémentation en dépit des traitements qu'ils ont reçus. Les 16,9% restant ont un déficit compensé en testostérone ($T \geq 12$ nmol/L et $LH > 10$ UI/L). Ceci constitue un message important puisque près de la moitié des patients recevant des traitements réputés gonadotoxiques conservent une sécrétion de testostérone normale, ce qui leur permet de maintenir toutes les fonctions métaboliques dans lesquelles la testostérone est impliquée.

3 – Facteurs de risque du déficit en testostérone

Le second objectif de notre étude était de mettre en évidence les facteurs de risque de déficit en testostérone afin de possiblement modifier la prise en charge mais surtout afin d'identifier les groupes de patients les plus à risque pour leur proposer un traitement et un suivi adaptés. 62,5% des patients greffés avec un conditionnement myéloablatif et sans irradiation testiculaire présentent une fonction endocrine testiculaire normale. Si nous raisonnons en matière de production de testostérone, ils sont même 77,1% avec une sécrétion normale ; seuls 22,9% ont un déficit non compensé et donc une testostéronémie inférieure à la normale. Par contre, l'ICT fait augmenter le taux de patients ayant un déficit non compensé à 57,62%. Ceci est en accord avec de nombreuses études qui présentent l'ICT comme étant le principal facteur de risque de l'altération de la fonction endocrine masculine [85,87,102-104]. La surimpression testiculaire et l'irradiation testiculaire sont également des facteurs de risque de gonadotoxicité bien décrits dans la littérature [97-99,105]. En effet, aucun patient de notre étude ayant reçu une irradiation testiculaire (avec ou sans greffe, avec ou sans ICT) ou une surimpression testiculaire ne conserve une fonction endocrine testiculaire normale. Peu importe la dose, toute irradiation localisée au niveau testiculaire entraîne un déficit en testostérone.

C'est la raison pour laquelle nous recommandons les conditionnements à base de chimiothérapies chaque fois que cela est possible. Nous pouvons également nous interroger sur la nécessité de la surimpression testiculaire étant donné que les patients recevant un « boost » testiculaire dans le cadre d'une GCSH conditionnée par TBI sont beaucoup plus sujets aux déficits en testostérone que ceux pour lesquels il n'y a pas de surimpression (80% vs 22,9%).

Nous mettons cependant en évidence une proportion non négligeable de patients (28,6%) non greffés mais irradiés au niveau testiculaire qui ont une testostéronémie normale et donc nul besoin de THS, ce qui n'aurait pas été possible si l'orchidectomie avait été l'option choisie pour traiter la localisation testiculaire.

Notre étude souligne un autre facteur de risque qui avait déjà été mis en évidence par Borgmann et al [87] : il s'agit de l'âge au moment de la GCSH. Dans leur étude, une allogreffe réalisée en période pré-pubertaire augmentait le risque de développer une défaillance de la fonction Leydigienne (OR=0,4 ; IC 95% 0,2-0,8) ; bien que leur définition de la défaillance de la fonction Leydigienne soit quelque peu différente de notre définition du déficit en testostérone, incluant notamment la qualité du sperme et le volume des testicules. Dans notre étude, nous montrons de manière similaire qu'un âge supérieur à 11,4 ans au moment de la greffe est un facteur protecteur pour les GCSH conditionnées par ICT (OR=0,256 ; IC 95% 0,115-0,572). Ce qui signifie que les cellules de Leydig d'un garçon pré-pubère sont plus sensibles à l'ICT que celles d'un garçon pubère. Il est donc préférable de privilégier les conditionnements à base de chimiothérapies chez les enfants qui n'ont pas encore achevé leur puberté ; l'âge n'étant pas un facteur de risque de déficit en testostérone pour les patients greffés sans ICT (OR=2,432 ; IC 95% 0,634-9,325). Plusieurs études vont dans le sens de notre observation en présentant la gonadotoxicité radio-induite comme étant dépendante de l'âge [51,62] et celle chimio-induite comme étant indépendante de l'âge [64,65].

Les autres déterminants pris en compte dans notre étude – le type de leucémie, le taux de rechute et l'irradiation du SNC – ne semblent pas être des facteurs de risque de déficit en testostérone chez les hommes de la cohorte LEA traités par GCSH et/ou irradiation testiculaire.

4 - Déficit en testostérone et syndrome métabolique

Oudin et al ont récemment montré que l'ICT était le principal facteur de risque de syndrome métabolique pour les patients de la cohorte LEA [40]. Or il est établi que le taux de testostérone peut influencer certains paramètres du diagnostic de syndrome métabolique comme la circonférence abdominale, la pression artérielle ou encore la glycémie [71,72,78]. Nous avons donc voulu étudier la relation entre le déficit en testostérone et l'apparition du syndrome métabolique dans notre étude.

Le syndrome métabolique est défini par la validation d'au moins 3 des 5 critères suivants : augmentation du tour de taille, augmentation du taux de triglycérides, diminution du taux de HDL-Cholestérol, augmentation de la glycémie et augmentation de la pression artérielle. Dans notre étude, sa prévalence est de 17,6%. Le déficit en testostérone apparait comme étant un facteur de risque de syndrome métabolique puisqu'une différence significative est observée entre les patients présentant une fonction endocrine testiculaire normale et ceux ayant une fonction altérée (8,8% vs 21,6%, $P=0,037$). La testostéronémie semble même directement liée au risque de développement de syndrome métabolique puisque les patients avec un déficit non compensé sont plus à risque de syndrome métabolique que ceux dont le déficit est compensé (25% vs 12,1%, $P=0,031$). Ceci est un argument supplémentaire en faveur d'un meilleur diagnostic du déficit en testostérone étant donné que le développement d'un syndrome métabolique est lié à l'altération de la fonction endocrine gonadique et qu'il peut être diminué voire corrigé grâce à une testostéronémie normale qui peut être atteinte grâce à un THS.

5 – Déficit en testostérone et qualité de vie

Depuis plusieurs années, l'étude de la qualité de vie des patients survivant à un cancer est devenue une préoccupation importante. De nombreux questionnaires adaptés à l'âge des patients, aux parents [106] ou encore à la fratrie [107] ont été développés. Toutes les études publiées s'accordent pour dire que les patients traités pour une LA évaluent leur qualité de vie moindre par rapport à la population générale, que ce soit dans les domaines physiques ou psycho-sociaux [108-112]. Une étude de grande envergure, publiée par Hudson et al sous l'égide du « Childhood Cancer Study Group » [113] évalue le retentissement à long terme des maladies malignes de l'enfance : près de la moitié des jeunes adultes survivant à un cancer de l'enfance estiment que leur état de santé est altéré dans au moins un domaine de leur vie. Les études se focalisant sur les patients greffés montrent également une diminution de la qualité de vie perçue chez ces patients [48,114,115], notamment pour les GSCH avec donneur non apparenté [116]. L'influence de la testostérone sur la qualité de vie des hommes a également été décrite dans plusieurs études [71,74-76]. Nous nous attendions donc à voir une diminution de la qualité de vie perçue chez les patients présentant un déficit en testostérone par rapport à ceux avec une fonction endocrine testiculaire conservée.

Si nous mettons bien en évidence une différence significative de niveau de qualité de vie perçue entre les patients de notre étude et les hommes issus de la population générale française, nous ne montrons pas une influence de la testostéronémie sur cette qualité de vie. Les patients de notre étude semblent donc être davantage gênés par leur condition de survivant d'un cancer de l'enfance que par leur déficit en testostérone. Une des explications possibles est que l'échelle SF-36 n'est pas véritablement adaptée à l'évaluation de tous les domaines sur lesquels la testostérone peut avoir une influence (notamment concernant la satisfaction à propos de leur vie sexuelle).

6 – Limites de l'étude

La principale limitation de notre étude concerne les dosages de testostérone. La testostéronémie a un rythme circadien, avec des concentrations plus importantes le matin à jeun [117]. Pour cette raison, il est recommandé de diagnostiquer un déficit androgénique par un dosage du taux de testostérone totale le matin [118]. Il est également recommandé de confirmer le diagnostic par un deuxième dosage. Etant donné que notre étude est rétrospective, nous ne pouvons pas garantir que les dosages de testostéronémie ont été réalisés dans des conditions optimales au diagnostic de déficit androgénique.

Le recul concernant les patients diagnostiqués dans les années 2010 semble insuffisant pour permettre de mettre en évidence l'impact des traitements sur la fonction endocrine testiculaire. En effet, si le taux de déficit en testostérone est d'environ 50% dans l'ensemble de notre population, il n'est que de 21,4% pour les patients dont le diagnostic de LA a été fait entre 2010 et 2014. Même si ce résultat peut en partie s'expliquer par une meilleure prise en compte des toxicités dans la prise en charge des enfants atteints de cancers, il est principalement dû au fait que les déficits en testostérone n'ont pas encore tous été diagnostiqués chez ces patients. La poursuite du suivi des patients de la cohorte est donc indispensable pour évaluer à long terme le risque de survenue d'un déficit en testostérone.

7 – Perspectives

Les résultats obtenus dans notre étude mettent en évidence la nécessité d'un suivi multidisciplinaire, plus spécialement à l'âge adulte quand les patients ne se considèrent plus du tout malade. L'utilisation de la radiothérapie et les doses mises en œuvre ont déjà été diminuées au cours des dernières années ; et même si nous recommandons d'éviter les irradiations à chaque fois que cela est possible, la désescalade thérapeutique ne sera envisageable que lorsque la survie globale du patient ne sera pas menacée. Et s'il est donc difficile de modifier le taux de déficit en testostérone, son diagnostic est un élément clé de la prise en charge de ces malades. C'est pour cette raison que nous attirons l'attention des professionnels de santé afin de diagnostiquer et de traiter ces insuffisances androgéniques. Dans notre étude, 1 patient sur 2 avec un déficit non compensé en testostérone n'est pas substitué. La plupart d'entre eux ne sont pas supplémentés parce qu'ils ne sont pas diagnostiqués. Or il est établi que les patients présentant des déficits en testostérone sont plus à risque de complications, même de nombreuses années après la fin du traitement. De nombreuses études ont montré qu'un faible taux de testostérone était associé à une augmentation du risque de mortalité [119,120]. Ceci est d'autant plus important qu'un déficit en testostérone est traité facilement par la mise en place d'un THS ; et que la substitution permet le traitement des séquelles liées au déficit en testostérone [73,78,79].

Le suivi à long terme a pour but de réduire les conséquences des cancers de l'enfance par un diagnostic et une prise en charge précoces [121,122]. Il permet également de fournir un support psycho-social et d'apporter des conseils pour mieux vivre avec sa maladie [123]. C'est pourquoi le suivi de ces patients est devenu une préoccupation majeure ; et que la cohorte LEA prend toute sa place dans la prise en charge des survivants à long terme d'une LA de l'enfance qui sont à risque de développer des complications à l'âge adulte.

CONCLUSION

La LA est le cancer le plus fréquent chez les enfants et les adolescents. Le taux de survie à 5 ans est aujourd'hui proche de 90% grâce à l'utilisation d'une polychimiothérapie systémique, d'une prophylaxie neuroméningée et d'une meilleure gestion des toxicités. Cependant, les patients restent à risque de développer des complications variées même de nombreuses années après la fin du traitement ; ce risque étant encore plus élevé s'ils ont été greffés et exposés à de la radiothérapie.

Le programme LEA (Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent) a mis en place la première cohorte prospective française multicentrique de suivi à long terme des patients traités pour une LA de l'enfance. Actuellement, 4559 patients y sont inclus, ce qui permet l'étude de l'incidence et des facteurs de risque de nombreuses séquelles à long terme.

Le déficit en testostérone est parmi les effets indésirables possibles chez les hommes recevant un traitement antileucémique. L'objectif principal de notre étude était de déterminer la prévalence du déficit en testostérone chez les hommes survivants d'une LA de l'enfance après un traitement par GCSH et/ou irradiation testiculaire, et d'en évaluer les principaux facteurs de risque.

Nous mettons en évidence un taux de déficit en testostérone de 51,4%, défini par une testostéronémie inférieure à 12 nmol/L ou la mise en place d'un THS. Les principaux facteurs de risque d'une atteinte de la fonction endocrine testiculaire sont la radiothérapie (ICT, surimpression testiculaire et irradiation testiculaire) et l'exposition à des irradiations en pré-pubertaire. Nous montrons également que le déficit en testostérone peut participer à l'apparition d'autres séquelles comme le syndrome métabolique.

Le déficit en testostérone est une séquelle qui peut avoir des répercussions sur un grand nombre de fonctions métaboliques, il est également responsable d'une augmentation du risque de mortalité de cause cardiovasculaire. Or il s'agit d'un déficit facilement traitable par la mise en place d'un THS. Il est donc primordial que les patients traités pour une LA de l'enfance soient suivis et qu'un éventuel déficit en testostérone soit diagnostiqué et traité le plus tôt possible afin d'éviter l'apparition de conséquences liées à ce trouble de la fonction endocrine testiculaire.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 McWhirter WR, Siskind V. Childhood cancer survival trends in Queensland 1956-80. *Br J Cancer* 1984;49(4):513–519.
- 2 Coebergh JWW, Reedijk AMJ, de Vries E, et al. Leukaemia incidence and survival in children and adolescents in Europe during 1978-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006;42(13):2019–2036.
- 3 Desandes E, Berger C, Tron I, et al. Childhood cancer survival in France, 1990-1999. *Eur J Cancer* 2008;44(2):205–215.
- 4 Lacour B, Goujon S, Guissou S, et al. Childhood cancer survival in France, 2000-2008. *Eur J Cancer Prev* 2014;23(5):449–457.
- 5 Berbis J, Michel G, Baruchel A, et al. Cohort Profile: the French childhood cancer survivor study for leukaemia (LEA Cohort). *Int J Epidemiol* 2015;44(1):49–57.
- 6 Romerius P, Ståhl O, Moëll C, et al. High risk of azoospermia in men treated for childhood cancer. *Int J Androl* 2011;34(1):69–76.
- 7 Green DM, Kawashima T, Stovall M, et al. Fertility of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2010;28(2):332–339.
- 8 Castillo LA, Craft AW, Kernahan J, Evans RG, Aynsley-Green A. Gonadal function after 12-Gy testicular irradiation in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Med Pediatr Oncol* 1990;18(3):185–189.
- 9 Ramdass B, Chowdhary A, Koka PS. Hematological malignancies: disease pathophysiology of leukemic stem cells. *J Stem Cells* 2013;8(3–4):151–187.

- 10 Clavel J, Goubin A, Auclerc MF, et al. Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in France: National Registry of Childhood Leukaemia and Lymphoma, 1990-1999. *Eur J Cancer Prev* 2004;13(2):97–103.
- 11 Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCISproject): an epidemiological study. *Lancet* 2004;364(9451):2097–2105.
- 12 Chow EJ, Puumala SE, Mueller BA, et al. Childhood cancer in relation to parental race and ethnicity: a 5-state pooled analysis. *Cancer* 2010;116(12):3045–3053.
- 13 Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber CA. The international incidence of childhood cancer. *Int J Cancer* 1988;42(4):511–520.
- 14 Stiller CA. Epidemiology and genetics of childhood cancer. *Oncogene* 2004;23(38):6429–6444.
- 15 Wiemels J. Perspectives on the causes of childhood leukemia. *Chem Biol Interact* 2012;196(3):59–67.
- 16 Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environ Health Perspect* 2007;115(1):138–145.
- 17 O'Connor SM, Boneva RS. Infectious etiologies of childhood leukemia: plausibility and challenges to proof. *Environ Health Perspect* 2007;115(1):146–150.
- 18 IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Non-ionizing radiation, Part 1: static and extremely low-frequency (ELF) electric and magnetic fields. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2002;801–395.

- 19 Poole C, Greenland S, Luetters C, Kelsey JL, Mezei G. Socioeconomic status and childhood leukaemia: a review. *Int J Epidemiol* 2006;35(2):370–384.
- 20 Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976;33(4):451–458.
- 21 Bene MC, Castoldi G, Knapp W, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995;9(10):1783–1786.
- 22 Duployez N, Preudhomme C. Place de la biologie moléculaire pour le diagnostic et le suivi des leucémies aiguës. *Rev Francoph Lab*. 2015 avril;2015(471):51-64.
- 23 Luquet I, Bidet A, Cuccuini W, Lafage-Pochitaloff M, Mozziconacci M-J, Terré C. Cytogenetics in the management of acute myeloid leukemia: an update by the Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH). *Ann Biol Clin (Paris)* 2016;74(5):535–546.
- 24 Hossfeld DK. E.S. Jaffe, N.L. Harris, H. Stein, J.W. Vardiman (eds). World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. *Ann Oncol* 2002;13(3):490–491.
- 25 Sullivan MP, Chen T, Dymont PG, Hvizdala E, Steuber CP. Equivalence of intrathecal chemotherapy and radiotherapy as central nervous system prophylaxis in children with acute lymphatic leukemia: a pediatric oncology group study. *Blood* 1982;60(4):948–958.

- 26 Tubergen DG, Gilchrist GS, O'Brien RT, et al. Prevention of CNS disease in intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: comparison of cranial radiation and intrathecal methotrexate and the importance of systemic therapy: a Childrens Cancer Group report. *J Clin Oncol* 1993;11(3):520–526.
- 27 Kamps WA, Veerman AJ, van Wering ER, van Weerden JF, Slater R, van der Does-van den Berg A. Long-term follow-up of Dutch Childhood Leukemia Study Group (DCLSG) protocols for children with acute lymphoblastic leukemia, 1984-1991. *Leukemia* 2000;14(12):2240–2246.
- 28 Lucchini G, Bader P. Hematopoietic stem cell transplantation and immunotherapy for pediatric acute myeloid leukemia: an open challenge. *Expert Rev Hematol* 2014;7(2):291–300.
- 29 Creutzig U, Reinhardt D. Current controversies: which patients with acute myeloid leukaemia should receive a bone marrow transplantation?--a European view. *Br J Haematol* 2002;118(2):365–377.
- 30 Berbis J, Michel G, Chastagner P, et al. A French cohort of childhood leukemia survivors: impact of hematopoietic stem cell transplantation on health status and quality of life. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(7):1065–1072.
- 31 Baker KS, Ness KK, Weisdorf D, et al. Late effects in survivors of acute leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Leukemia* 2010;24(12):2039–2047.
- 32 Fulbright JM, Raman S, McClellan WS, August KJ. Late effects of childhood leukemia therapy. *Curr Hematol Malig Rep* 2011;6(3):195–205.
- 33 Bhatia S. Cancer survivorship--pediatric issues. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005;507–515.

- 34 Mody R, Li S, Dover DC, et al. Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood* 2008;111(12):5515–5523.
- 35 Pui C-H, Pei D, Sandlund JT, et al. Risk of adverse events after completion of therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23(31):7936–7941.
- 36 Barlogis V, Auquier P, Bertrand Y, et al. Late cardiomyopathy in childhood acute myeloid leukemia survivors: a study from the L.E.A. program. *Haematologica* 2015;100(5):e186-189.
- 37 Barnea D, Raghunathan N, Friedman DN, Tonorezos ES. Obesity and Metabolic Disease After Childhood Cancer. *Oncology (Williston Park, NY)* 2015;29(11):849–855.
- 38 Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2003;21(7):1359–1365.
- 39 Meacham LR, Chow EJ, Ness KK, et al. Cardiovascular risk factors in adult survivors of pediatric cancer--a report from the childhood cancer survivor study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(1):170–181.
- 40 Oudin C, Berbis J, Bertrand Y, et al. Prevalence and characteristics of metabolic syndrome in adults from the French childhood leukemia survivors' cohort: a comparison with controls from the French population. *Haematologica* 2018;103(4):645–654.
- 41 Paris C, Yates L, Lama P, Zepeda AJ, Gutiérrez D, Palma J. Evaluation of metabolic syndrome after hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(2):306–310.

- 42 Le Meignen M, Auquier P, Barlogis V, et al. Bone mineral density in adult survivors of childhood acute leukemia: impact of hematopoietic stem cell transplantation and other treatment modalities. *Blood* 2011;118(6):1481–1489.
- 43 Mäkitie O, Heikkinen R, Toiviainen-Salo S, Henriksson M, Puukko-Viertomies L-R, Jahnukainen K. Long-term skeletal consequences of childhood acute lymphoblastic leukemia in adult males: a cohort study. *Eur J Endocrinol* 2013;168(2):281–288.
- 44 Sirvent A, Auquier P, Oudin C, et al. Prevalence and risk factors of iron overload after hematopoietic stem cell transplantation for childhood acute leukemia: a LEA study. *Bone Marrow Transplant* 2017;52(1):80–87.
- 45 Oudin C, Auquier P, Bertrand Y, et al. Late thyroid complications in survivors of childhood acute leukemia. An L.E.A. study. *Haematologica* 2016;101(6):747–756.
- 46 Müller J. Disturbance of pubertal development after cancer treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16(1):91–103.
- 47 Remberger M, Kumlien G, Aschan J, et al. Risk factors for moderate-to-severe chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8(12):674–682.
- 48 Michel G, Bordigoni P, Simeoni M-C, et al. Health status and quality of life in long-term survivors of childhood leukaemia: the impact of haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007;40(9):897–904.
- 49 Wallace WHB. Oncofertility and preservation of reproductive capacity in children and young adults. *Cancer* 2011;117(10 Suppl):2301–2310.

- 50 Harel S, Poirot C. Prise en charge de la fécondité chez les patients traités pour un lymphome de Hodgkin. *Hématologie* 2010;(2):162–169.
- 51 Kenney LB, Cohen LE, Shnorhavorian M, et al. Male reproductive health after childhood, adolescent, and young adult cancers: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012;30(27):3408–3416.
- 52 Kangasniemi M, Huhtaniemi I, Meistrich ML. Failure of spermatogenesis to recover despite the presence of a spermatogonia in the irradiated LBNF1 rat. *Biol Reprod* 1996;54(6):1200–1208.
- 53 Chemaitilly W, Sklar CA. Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. *Endocr Relat Cancer* 2010;17(3):R141-159.
- 54 Cohen A, Békássy AN, Gaiero A, et al. Endocrinological late complications after hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant* 2008;41 Suppl 2S43-48.
- 55 Nandagopal R, Laverdière C, Mulrooney D, Hudson MM, Meacham L. Endocrine late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Horm Res* 2008;69(2):65–74.
- 56 Brydøy M, Fosså SD, Dahl O, Bjørø T. Gonadal dysfunction and fertility problems in cancer survivors. *Acta Oncol* 2007;46(4):480–489.
- 57 Chow EJ, Liu W, Srivastava K, et al. Differential effects of radiotherapy on growth and endocrine function among acute leukemia survivors: a childhood cancer survivor study report. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(1):110–115.
- 58 Rowley MJ, Leach DR, Warner GA, Heller CG. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. *Radiat Res* 1974;59(3):665–678.

- 59 Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2917–2931.
- 60 Hansen PV, Trykker H, Svennekjaer IL, Hvolby J. Long-term recovery of spermatogenesis after radiotherapy in patients with testicular cancer. *Radiother Oncol* 1990;18(2):117–125.
- 61 Byrne J, Fears TR, Mills JL, et al. Fertility of long-term male survivors of acute lymphoblastic leukemia diagnosed during childhood. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42(4):364–372.
- 62 Izard MA. Leydig cell function and radiation: a review of the literature. *Radiother Oncol* 1995;34(1):1–8.
- 63 Thomson AB, Critchley HOD, Kelnar CJH, Wallace WHB. Late reproductive sequelae following treatment of childhood cancer and options for fertility preservation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16(2):311–334.
- 64 Howell SJ, Shalet SM. Effect of cancer therapy on pituitary-testicular axis. *Int J Androl* 2002;25(5):269–276.
- 65 Kenney LB, Laufer MR, Grant FD, Grier H, Diller L. High risk of infertility and long term gonadal damage in males treated with high dose cyclophosphamide for sarcoma during childhood. *Cancer* 2001;91(3):613–621.
- 66 Sklar C. Reproductive physiology and treatment-related loss of sex hormone production. *Med Pediatr Oncol* 1999;33(1):2–8.

- 67 Anserini P, Chiodi S, Spinelli S, et al. Semen analysis following allogeneic bone marrow transplantation. Additional data for evidence-based counselling. *Bone Marrow Transplant* 2002;30(7):447–451.
- 68 Vakalopoulos I, Dimou P, Anagnostou I, Zeginiadou T. Impact of cancer and cancer treatment on male fertility. *Hormones (Athens)* 2015;14(4):579–589.
- 69 Zaletel LZ, Bratanic N, Jereb B. Gonadal function in patients treated for leukemia in childhood. *Leuk Lymphoma* 2004;45(9):1797–1802.
- 70 Blijdorp K, van Waas M, van der Lely A-J, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink M, Neggers S. Endocrine sequelae and metabolic syndrome in adult long-term survivors of childhood acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2013;37(4):367–371.
- 71 Tam FIW, Huebner A, Hofbauer LC, Rohayem J. Effects of adolescence-onset hypogonadism on metabolism, bone mineral density and quality of life in adulthood. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015;28(9–10):1047–1055.
- 72 Howell SJ, Radford JA, Adams JE, Shalet SM. The impact of mild Leydig cell dysfunction following cytotoxic chemotherapy on bone mineral density (BMD) and body composition. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52(5):609–616.
- 73 Morgentaler A. Testosterone deficiency and cardiovascular mortality. *Asian J Androl* 2015;17(1):26–31.
- 74 Gunn ME, Lähteenmäki PM, Puukko-Viertomies L-R, Henriksson M, Heikkinen R, Jahnukainen K. Potential gonadotoxicity of treatment in relation to quality of life and mental well-being of male survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Cancer Surviv* 2013;7(3):404–412.

- 75 Lašaitė L, Ceponis J, Preikša RT, Zilaitienė B. Impaired emotional state, quality of life and cognitive functions in young hypogonadal men. *Andrologia* 2014;46(10):1107–1112.
- 76 Haavisto A, Henriksson M, Heikkinen R, Puukko-Viertomies L-R, Jahnukainen K. Sexual function in male long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2016;122(14):2268–2276.
- 77 Janowsky JS. The role of androgens in cognition and brain aging in men. *Neuroscience* 2006;138(3):1015–1020.
- 78 Traish AM, Haider A, Doros G, Saad F. Long-term testosterone therapy in hypogonadal men ameliorates elements of the metabolic syndrome: an observational, long-term registry study. *Int J Clin Pract* 2014;68(3):314–329.
- 79 Shiraishi K, Oka S, Matsuyama H. Assessment of quality of life during gonadotrophin treatment for male hypogonadotrophic hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;81(2):259–265.
- 80 Robison LL, Mertens AC, Boice JD, et al. Study design and cohort characteristics of the Childhood Cancer Survivor Study: a multi-institutional collaborative project. *Med Pediatr Oncol* 2002;38(4):229–239.
- 81 Hawkins MM, Lancashire ER, Winter DL, et al. The British Childhood Cancer Survivor Study: Objectives, methods, population structure, response rates and initial descriptive information. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50(5):1018–1025.
- 82 Rebholz CE, von der Weid NX, Michel G, Niggli FK, Kuehni CE, Swiss Pediatric Oncology Group (SPOG). Follow-up care amongst long-term childhood cancer survivors: a report from the Swiss Childhood Cancer Survivor Study. *Eur J Cancer* 2011;47(2):221–229.

- 83 Bernard F, Auquier P, Herrmann I, et al. Health status of childhood leukemia survivors who received hematopoietic cell transplantation after BU or TBI: an LEA study. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(5):709–716.
- 84 Oudin C, Simeoni M-C, Sirvent N, et al. Prevalence and risk factors of the metabolic syndrome in adult survivors of childhood leukemia. *Blood* 2011;117(17):4442–4448.
- 85 Brignardello E, Felicetti F, Castiglione A, et al. Gonadal status in long-term male survivors of childhood cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016;142(5):1127–1132.
- 86 Nieschlag E, Behre HM, Bouchard P, et al. Testosterone replacement therapy: current trends and future directions. *Hum Reprod Update* 2004;10(5):409–419.
- 87 Borgmann-Staudt A, Rendtorff R, Reinmuth S, et al. Fertility after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(2):271–276.
- 88 Khera M, Adaikan G, Buvat J, et al. Diagnosis and Treatment of Testosterone Deficiency: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *J Sex Med* 2016;13(12):1787–1804.
- 89 Morgentaler A, Khera M, Maggi M, Zitzmann M. Commentary: Who is a candidate for testosterone therapy? A synthesis of international expert opinions. *J Sex Med* 2014;11(7):1636–1645.
- 90 Reulen RC, Zeegers MP, Jenkinson C, et al. The use of the SF-36 questionnaire in adult survivors of childhood cancer: evaluation of data quality, score reliability, and scaling assumptions. *Health Qual Life Outcomes* 2006;477.

- 91 Leplège A, Ecosse E, Verdier A, Perneger TV. The French SF-36 Health Survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. *J Clin Epidemiol* 1998;51(11):1013–1023.
- 92 Leplège A. Le questionnaire MOS SF-36: manuel de l'utilisateur et guide d'interprétation des scores. Paris: Editions ESTEM; 2001.
- 93 Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences (2nd Edition). Laurence Erlbaum Associates Publishers: Hillsdale, NJ, USA, 1988, 1000pp.
- 94 Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care* 2003;41(5):582–592.
- 95 Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *JAMA* 2013;309(22):2371–2381.
- 96 Romerius P, Ståhl O, Moëll C, et al. Hypogonadism risk in men treated for childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(11):4180–4186.
- 97 Frisk P, Arvidson J, Gustafsson J, Lönnerholm G. Pubertal development and final height after autologous bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2004;33(2):205–210.
- 98 Jahnukainen K, Heikkinen R, Henriksson M, Cooper TG, Puukko-Viertomies L-R, Mäkitie O. Semen quality and fertility in adult long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Fertil Steril* 2011;96(4):837–842.
- 99 Isaksson S, Bogefors K, Ståhl O, et al. High risk of hypogonadism in young male cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018;88(3):432–441.

- 100 Perkins JL, Kunin-Batson AS, Youngren NM, et al. Long-term follow-up of children who underwent hematopoietic cell transplant (HCT) for AML or ALL at less than 3 years of age. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49(7):958–963.
- 101 Hovi L, Saarinen-Pihkala UM, Vettenranta K, Lipsanen M, Tapanainen P. Growth in children with poor-risk neuroblastoma after regimens with or without total body irradiation in preparation for autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999;24(10):1131–1136.
- 102 Tromp K, Claessens JJM, Knijnenburg SL, et al. Reproductive status in adult male long-term survivors of childhood cancer. *Hum Reprod* 2011;26(7):1775–1783.
- 103 Rose SR, Horne VE, Howell J, et al. Late endocrine effects of childhood cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12(6):319–336.
- 104 Steffens M, Beauloye V, Brichard B, et al. Endocrine and metabolic disorders in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL) or non-Hodgkin lymphoma (NHL). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69(5):819–827.
- 105 Bakker B, Massa GG, Oostdijk W, Van Weel-Sipman MH, Vossen JM, Wit JM. Pubertal development and growth after total-body irradiation and bone marrow transplantation for haematological malignancies. *Eur J Pediatr* 2000;159(1–2):31–37.
- 106 Gohar SF, Comito M, Price J, Marchese V. Feasibility and parent satisfaction of a physical therapy intervention program for children with acute lymphoblastic leukemia in the first 6 months of medical treatment. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56(5):799–804.
- 107 Engelen V, Koopman HM, Detmar SB, et al. Health-related quality of life after completion of successful treatment for childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56(4):646–653.

- 108 Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006;355(15):1572–1582.
- 109 Chiou S-S, Jang R-C, Liao Y-M, Yang P. Health-related quality of life and cognitive outcomes among child and adolescent survivors of leukemia. *Support Care Cancer* 2010;18(12):1581–1587.
- 110 Speechley KN, Barrera M, Shaw AK, Morrison HI, Maunsell E. Health-related quality of life among child and adolescent survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(16):2536–2543.
- 111 Sung L, Klaassen RJ, Dix D, et al. Identification of paediatric cancer patients with poor quality of life. *Br J Cancer* 2009;100(1):82–88.
- 112 Hamidah A, Wong C-Y, Tamil AM, Zarina LA, Zulkifli ZS, Jamal R. Health-related quality of life (HRQOL) among pediatric leukemia patients in Malaysia. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57(1):105–109.
- 113 Hudson MM, Mertens AC, Yasui Y, et al. Health status of adult long-term survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *JAMA* 2003;290(12):1583–1592.
- 114 Clarke S-A, Skinner R, Guest J, et al. Clinical outcomes and health-related quality of life (HRQOL) following haemopoietic stem cell transplantation (HSCT) for paediatric leukaemia. *Child Care Health Dev* 2011;37(4):571–580.
- 115 Pallua S, Giesinger J, Oberguggenberger A, et al. Impact of GvHD on quality of life in long-term survivors of haematopoietic transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(10):1534–1539.

- 116 Armenian SH, Sun C-L, Kawashima T, et al. Long-term health-related outcomes in survivors of childhood cancer treated with HSCT versus conventional therapy: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study (BMTSS) and Childhood Cancer Survivor Study (CCSS). *Blood* 2011;118(5):1413–1420.
- 117 Brambilla DJ, O'Donnell AB, Matsumoto AM, McKinlay JB. Intraindividual variation in levels of serum testosterone and other reproductive and adrenal hormones in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67(6):853–862.
- 118 Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):2536–2559.
- 119 Bentmar Holgersson M, Landgren F, Rylander L, Lundberg Giwercman Y. Mortality Is Linked to Low Serum Testosterone Levels in Younger and Middle-aged Men. *Eur Urol* 2017;71(6):991–992.
- 120 Meyer EJ, Wittert G. Endogenous testosterone and mortality risk. *Asian J Androl* 2018;20(2):115–119.
- 121 Hewitt M, Weiner SL, Simone JV. National Research Council. Childhood cancer survivorship. Improving care and quality of life. Washington, DC: National Cancer Policy Board; 2003.
- 122 Von der Weid N, Wagner H. Organisation of follow-up in paediatric oncology. *Eur J Cancer* 2003;39(8):1150–1154; discussion 1155-1156.
- 123 Skinner R, Wallace WHB, Levitt G. Long-term follow-up of children treated for cancer: why is it necessary, by whom, where and how? *Arch Dis Child* 2007;92(3):257–260.

**DEFICIT EN TESTOSTERONE CHEZ LES HOMMES SURVIVANTS D'UNE LEUCEMIE AIGUE DE L'ENFANCE
APRES UN TRAITEMENT PAR GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES ET/OU IRRADIATION
TESTICULAIRE : A PROPOS DE L'ETUDE LEA**

RESUME :

Le suivi et le traitement des séquelles pouvant apparaître après le traitement d'une leucémie aiguë de l'enfance sont devenus une préoccupation majeure. L'objectif principal de notre étude était de déterminer l'incidence du déficit en testostérone chez les hommes survivants d'une leucémie aiguë de l'enfance après un traitement par GCSH et/ou irradiation testiculaire et d'en évaluer les principaux facteurs de risque. Nous avons réalisé une étude descriptive observationnelle et rétrospective en incluant 255 patients de la cohorte LEA. Nous avons confronté l'état de leur fonction endocrine testiculaire aux traitements qu'ils ont reçus et aux éventuelles séquelles qu'ils ont développées. Un déficit non compensé en testostérone a été observé chez 51,4% des patients. La radiothérapie (ICT, surimpression testiculaire et irradiation testiculaire) était le principal facteur de risque. L'exposition à des irradiations après l'âge de 11,43 ans a diminué le risque d'altération de la fonction endocrine testiculaire (OR=0,256 ; IC 95% 0,115-0,572). Les patients présentant un déficit en testostérone étaient plus à risque de développer un syndrome métabolique (21,6% vs 8,8%, P=0,037). Ces résultats nous montrent l'importance du diagnostic et du traitement du déficit en testostérone dans cette population particulièrement à risque.

MOTS-CLES : Déficit en testostérone, leucémie aiguë, enfance, greffe de cellules souches hématopoïétiques, irradiation testiculaire, séquelles, long terme

**TESTOSTERONE DEFICIENCY IN MEN SURVIVING CHILDHOOD ACUTE LEUKEMIA AFTER TREATMENT
WITH HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION AND/OR TESTICULAR IRRADIATION :
ABOUT THE LEA STUDY**

ABSTRACT :

Follow-up and treatment of sequelae that may appear after treatment of childhood acute leukemia has become a major concern. The primary objective of our study was to determine the incidence of testosterone deficiency in men surviving childhood acute leukemia after treatment with HSCT and / or testicular irradiation and to assess the main risk factors. . We performed an observational descriptive and retrospective study including 255 patients from the LEA cohort. We confronted the state of their testicular endocrine function with the treatments they received and the possible sequelae they developed. An uncompensated testosterone deficiency was observed in 51.4% of patients. Radiotherapy (TBI, testicular surimpression and testicular irradiation) was the main risk factor. Exposure to radiation after the age of 11.43 years decreased the risk of alteration of testicular endocrine function (OR = 0.256, 95% CI 0.115-0.572). Patients with testosterone deficiency were at higher risk of developing a metabolic syndrome (21.6% vs 8.8%, P = 0.037). These results show the importance of diagnosis and treatment of testosterone deficiency in this particularly at-risk population.

KEYWORDS : Testosterone deficiency, acute leukemia, childhood, hematopoietic stem cell transplantation, testicular irradiation, sequelae, long term

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35 chemin des Maraîchers
31062 TOULOUSE

Directeur de thèse : Dr Geneviève WILLSON-PLAT